

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Juni 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/058943 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 5/08,
5/10, 7/06, A61K 38/04, A61P 31/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patent, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013688

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Dezember 2004 (02.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10358824.8 16. Dezember 2003 (16.12.2003) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AF, AG, AI,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leve-
rkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDERMANN,
Rainer [DE/DE]; In den Birken 152A, 42113 Wup-
pertal (DE). EHLERT, Kerstin [DE/DE]; Auf den
Pöthen 51, 42553 Velbert (DE). RADDATZ, Siegfried
[DE/DE]; Jakob-Böhme-Str. 21, 51065 Köln (DE).
CANCHO GRANDE, Yolanda [ES/DE]; Linden Str.
28, 40723 Hilden (DE). MICHELS, Martin [DE/DE];
Nibelungenstr. 65, 42653 Solingen (DE). WEIGAND,
Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE).
ADELT, Isabelle [FR/DE]; Am Botanischen Garten 5,
40225 Düsseldorf (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE];
Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BIPIHENYL-SUBSTITUTED ANTIBACTERIAL MACROCYCLES

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE MAKROZYKLEN MIT SUBSTITUIERTEM BIPIHENYL

(57) Abstract: The invention relates to biphenyl-substituted antibacterial macrocycles, to methods for their production, to their use in the treatment and/or prophylaxis of diseases, in addition to their use for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibakterielle Makrozyklen mit substituiertem Biphenyl und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.



WO 2005/058943 A1

Antibakterielle Makrozyklen mit substituiertem Biphenyl

Die Erfindung betrifft antibakterielle Makrozyklen mit substituiertem Biphenyl und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als antibakteriell wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-526 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

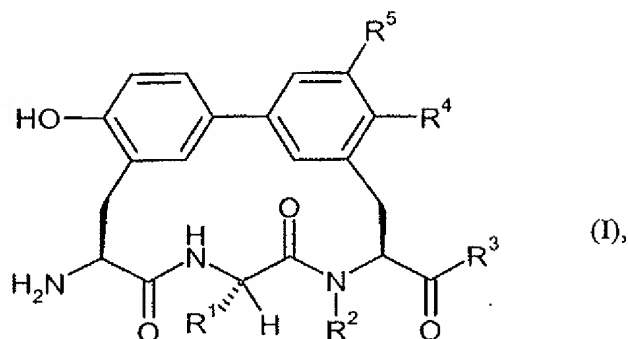
Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bestimmte Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, die eine basische Gruppe enthält, gegen Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme (RN4220Bi^R und T17) antibakteriell wirksam sind.

Weiterin zeigen diese Derivate gegen *S. aureus* Wildtyp-Stämme und Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme eine verbesserte Spontanresistenz-Frequenz.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



worin

R^1 gleich Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl, (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

worin Heterocyclyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino und (C_1-C_6) -Alkyl,

R^2 gleich Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl ist,

R^3 gleich Hydroxy oder $-NR^6R^7$ ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes mono- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl oder Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes (C_1-C_6) -Alkylcarbonylamino ist,

R^5 gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes mono- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl oder Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes (C_1-C_6) -Alkylcarbonylamino ist,

wobei R^5 gleich Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes mono- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl

oder Amino oder mono-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiertes (C₁-C₆)-Alkylcarbonylamino ist, wenn R⁴ gleich Hydroxy ist,

R⁶ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl ist,

5 wobei Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis
10 7-gliedriges Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonylamino und (C₆-C₁₀)-Arylsulfonylamino,

worin Alkyl, Alkylamino, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Alkylaminocarbonyl, Alkylsulfonylamino und Arylsulfonylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander
15 ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl und Hydroxycarbonyl,

R⁷ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl ist,
wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy
20 und (C₁-C₆)-Alkylamino,

oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bilden, wobei Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten
25 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, gegebenenfalls Amino oder Hydroxy substituierten (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino und (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate
30 und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich

bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich durch bekannte Verfahren wie Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Alkylsulfonylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6

(„C₁-C₆-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, *tert*-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 5 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-*tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.
- 10 C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, *tert*-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxy-carbonyl und n-Hexoxy-carbonyl.

- Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert*-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N-tert*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.
- 15
- 20

- Alkylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, *tert*-Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.
- 25

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 7, bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

- Aryl steht für einen mono- oder bicyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl und Naphthyl.
- 30

Arylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylsulfonylamino und Naphthylsulfonylamino.

5 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Dihydrofuryl, Imidazolidinyl, Thiolanyl, Dioxolanyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydropyranlyl, Dihydropyranlyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und 1,4-Diazepanyl.

10 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 7 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranlyl und Benzothiophenyl.

15 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

20 In den Formeln der Gruppen, für die R⁶ stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Stickstoffatom, an das R⁶ gebunden ist. R⁶ ist also beispielsweise 2-Aminoethyl im Falle von k = 0, l = 1 und R⁹ = H, 3-Amino-2-hydroxypropyl im Falle von k = 1, R⁸ = OH, l = 1 und R⁹ = H, Piperidin-4-yl-methyl im Falle von q = 1 und r = 1 oder Piperidin-4-yl im
25 Falle von q = 0 und r = 1.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ gleich Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, 5-
30 bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

worin Heterocyclyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino und (C₁-C₆)-Alkyl,

R² gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl ist,

5 R³ gleich Hydroxy oder -NR⁶R⁷ ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkylamino ist,

10 R⁵ gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkylamino ist,

wobei R⁵ gleich Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₆)-Alkylamino ist, wenn R⁴ gleich Hydroxy ist,

15 R⁶ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl ist,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonylamino und (C₆-C₁₀)-Arylsulfonylamino,

25 worin Alkyl, Alkylamino, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Alkylaminocarbonyl, Alkylsulfonylamino und Arylsulfonylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl und Hydroxycarbonyl,

R⁷ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy und (C₁-C₆)-Alkylamino,

oder

- 5 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bilden, wobei Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, gegebenenfalls Amino oder Hydroxy substituierten (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino und (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl,
- 10

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

- R¹ gleich Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxy-ethyl, Aminocarbonylmethyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl oder 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl ist,
- 15

R² gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl ist,

R³ gleich Hydroxy oder -NR⁶R⁷ ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Nitro oder Methyl ist,

- 20 R⁵ gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro oder Methyl ist,

wobei R⁵ gleich Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro oder Methyl ist, wenn R⁴ gleich Hydroxy ist,

- R⁶ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder Phenyl ist,
- 25

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl und Phenyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-

Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl und (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl,

5 worin Alkyl, Alkylamino, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl und Alkylaminocarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl und Hydroxycarbonyl,

R⁷ gleich Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy und (C₁-C₆)-Alkylamino,

oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperazinyl bilden, wobei Piperazinyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, gegebenenfalls Amino substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl, und (C₁-C₆)-Alkylamino,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ gleich 2-Aminoethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 4-Aminobut-1-yl oder 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl ist,

20 R² gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

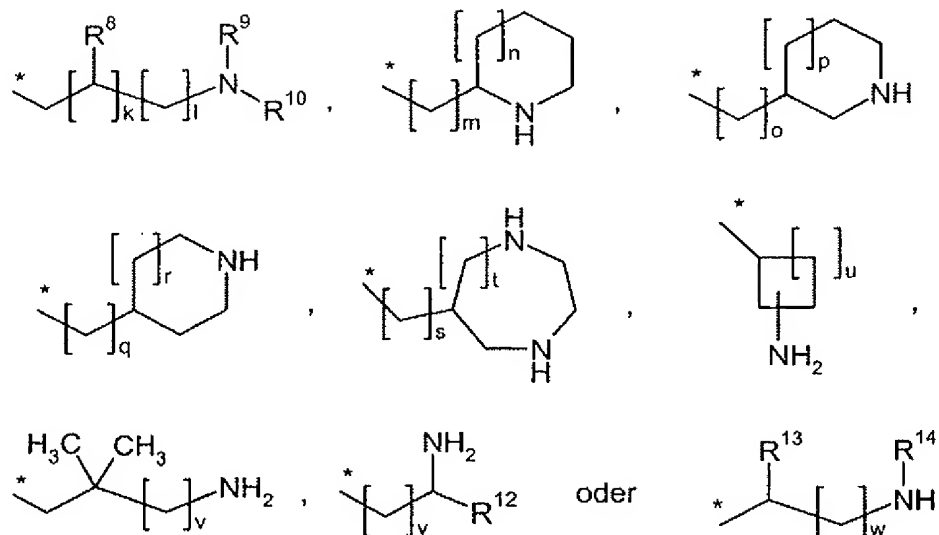
R³ gleich -NR⁶R⁷ ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy oder Methyl ist,

R⁵ gleich Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy ist,

wobei R⁵ gleich Fluor ist, wenn R⁴ gleich Hydroxy ist,

25 R⁶ gleich eine Gruppe der Formel

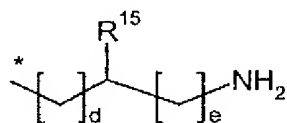


ist,

wobei

R^8 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5 R^9 und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 R^{15} gleich Wasserstoff oder $^*-(CH_2)_f-NH_2$ ist,

worin

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R¹⁰ gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

5 R⁹ und R¹⁰ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ oder $^{*}-(CH_2)_{Z2}-NH_2$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 Z1 und Z2 unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

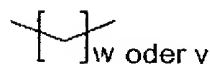
k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l, w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

15 u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,



unabhängig voneinander bei w oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe am mittleren Kohlenstoffatom der Dreierkette tragen kann,

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁷ gleich Wasserstoff ist,

20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

R¹ gleich 2-Aminoethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 4-Aminobut-1-yl oder 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

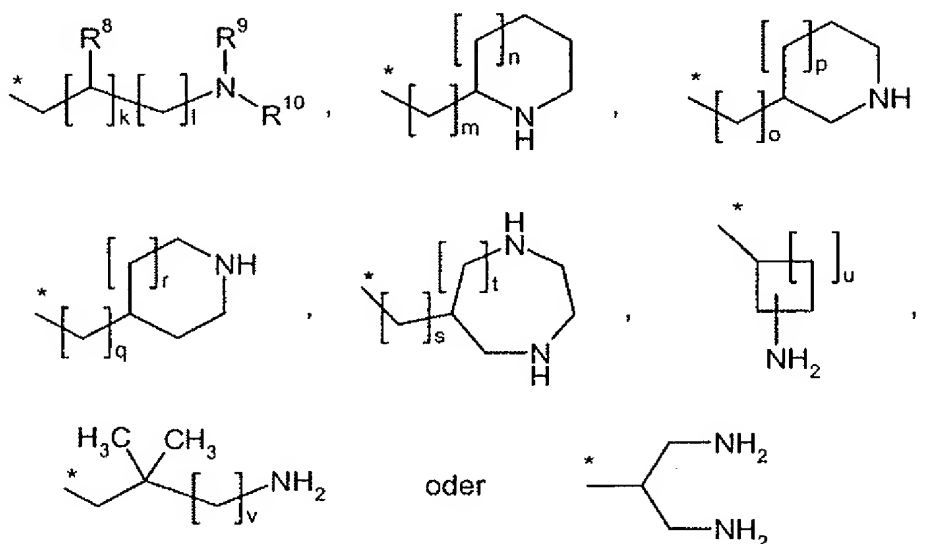
R^3 gleich $-NR^6R^7$ ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy oder Methyl ist,

R^5 gleich Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy ist,

5 wobei R^5 gleich Fluor ist, wenn R^4 gleich Hydroxy ist,

R^6 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

10 R^8 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

R^9 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^{10} gleich Wasserstoff ist,

oder

15 R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring

k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

I eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

5 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R⁷ gleich Wasserstoff ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), bei denen

10 R¹ gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl ist,

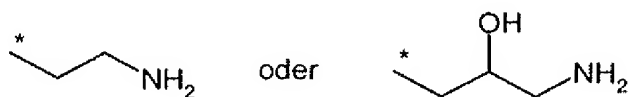
R² gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R³ gleich -NR⁶R⁷ ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl ist,

R⁵ gleich Wasserstoff ist,

15 R⁶ gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

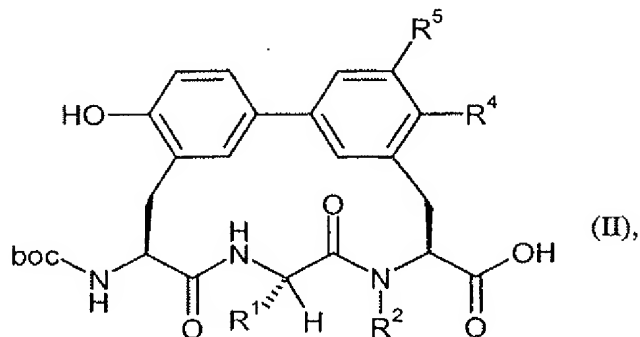
* gleich die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

20 R⁷ gleich Wasserstoff ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

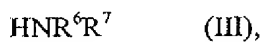
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei nach Verfahren

[A] Verbindungen der Formel



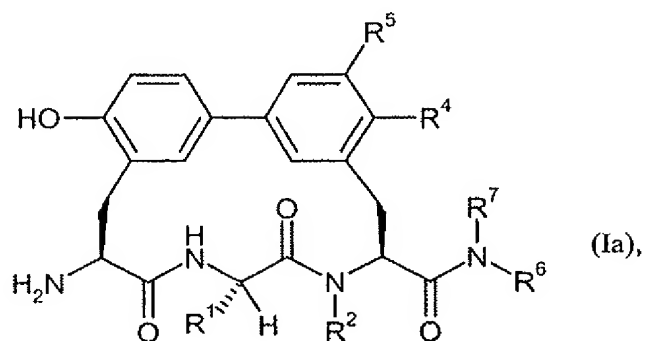
- 5 worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsmitteln mit Verbindungen der Formel



- 10 worin R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

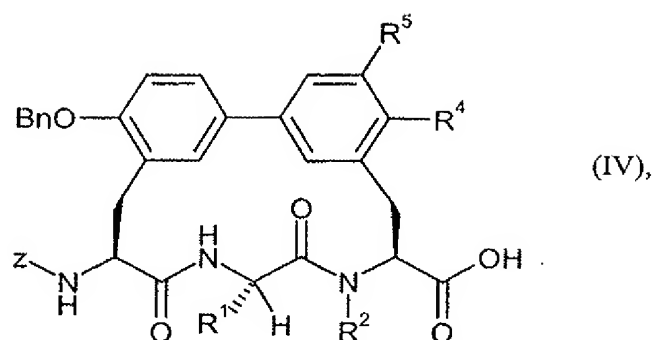
und anschließend mit einer Säure zu Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- 15 [B] Verbindungen der Formel

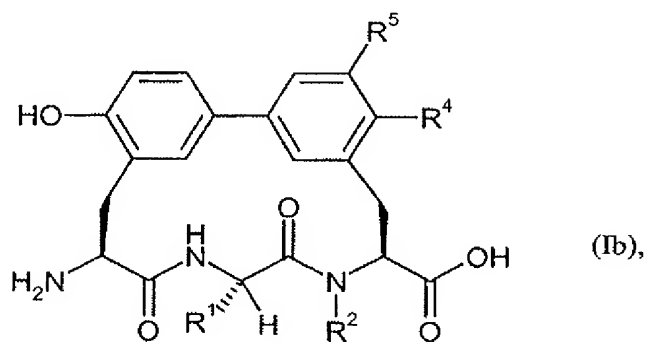


worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel (III) und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse zu Verbindungen der Formel (Ia),

oder

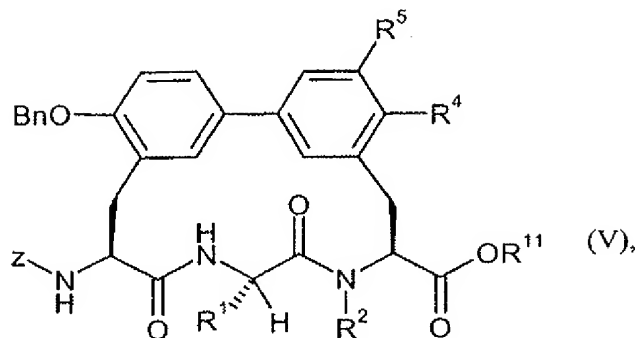
[C] Verbindungen der Formel (IV) mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse zu Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

[D] Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{11} gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit
 5 einer Base zur Verseifung des Methyl- oder Ethylesters, zu Verbindungen der Formel (Ib), umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel (I) sind Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib).

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere
 10 durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate nach Anspruch 1, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

15 Eine Hydroxygruppe im Rest R^1 ist gegebenenfalls während der Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III) mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt, die im zweiten Reaktionsschritt abgespalten wird.

Reaktive Funktionalitäten in den Resten R^6 und R^7 von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B.
 20 boc).

Die Umsetzung der ersten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder
5 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
10 (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyl-uroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, oder Mischung aus diesen zusammen mit Basen.

15 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU in Gegenwart einer Base, insbesondere Diisopropylethylamin, durchgeführt.

20 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung mit einer Säure in der zweiten Stufe der Verfahren [A] und [B] sowie die Umset-
25 zung mit einer Säure in den Verfahren [C] und [D] erfolgt bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Die Hydrogenolyse in der zweiten Stufe des Verfahrens [B] sowie die Hydrogenolyse in den Ver-
30 fahren [C] und [D] erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, in einem Gemisch mit Wasser und Eisessig, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig.

- Die Verseifung in Verfahren [D] kann zum Beispiel erfolgen, wie bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (V) zu Verbindungen der Formel (IV) beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (Ib) mit Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

- Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat.

- Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, oder Wasser.

Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Natriumhydroxid in Wasser oder Natriumcarbonat in Methanol durchgeführt.

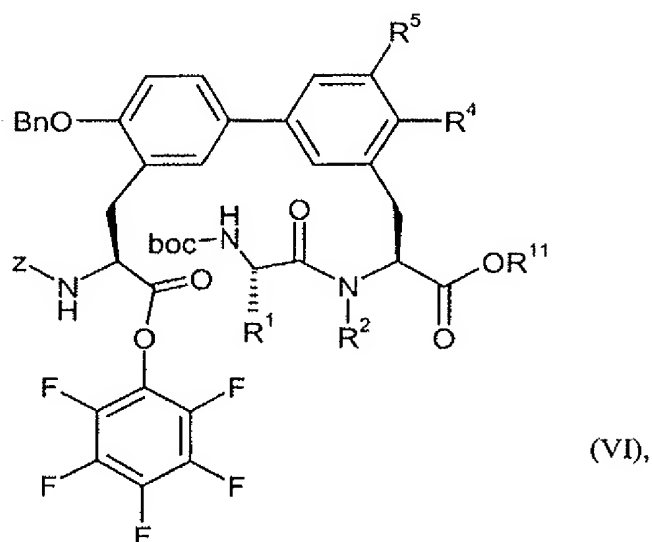
- Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel (V) der Benzyl-, Methyl- oder Ethylester verseift wird.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, bevorzugt ist Lithiumhydroxid.

- Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder Gemische der Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

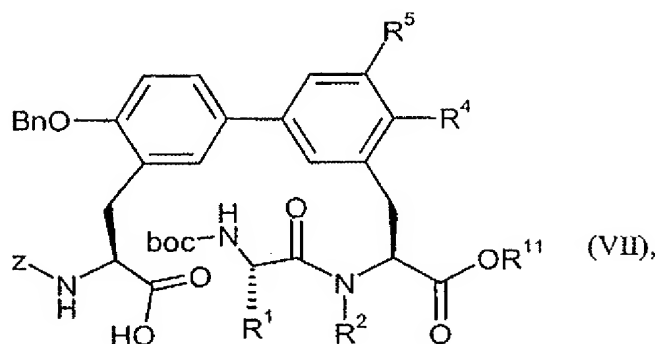
- 5 in der ersten Stufe mit Säuren, wie für die zweite Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, und in der zweiten Stufe mit Basen umgesetzt werden.

In der zweiten Stufe erfolgt die Umsetzung mit Basen im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

- Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali-
 10 carbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Triethylamin.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

- 15 Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

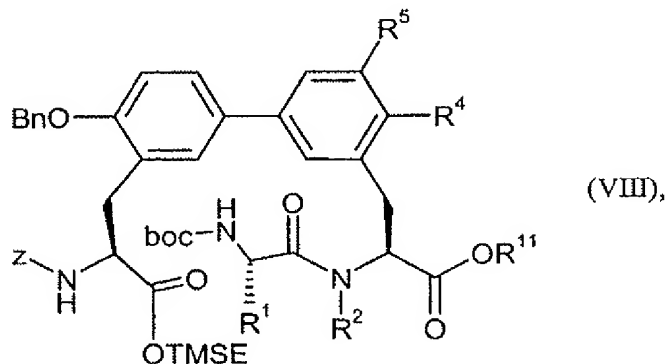


worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

- 5 Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit DMAP und EDC in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -40°C bis 40°C bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



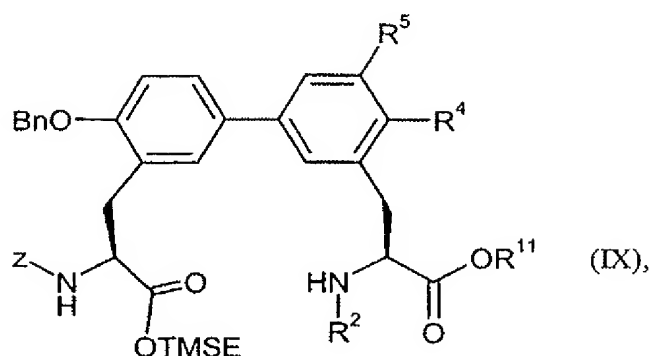
- 10 worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 30°C bei Normaldruck.

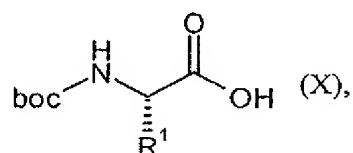
- 15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 , R^4 , R^5 und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

5 mit Verbindungen der Formel



worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

10 Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

- Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); gram-negative Kokken (*Neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. divinis*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.
- Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

- Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

- Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

- Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;
- Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;
- Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmose, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

5 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothris, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von bakteriellen
10 Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.
15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antibakteriell wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.
25

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise
30 mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfal-

lende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber

- dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren
- 5 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CH	Cyclohexan
D	dublett (im ¹ H-NMR)
Dd	dublett von dublett (im ¹ H-NMR)
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
H	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
M	multipllett (im ¹ H-NMR)
Min	Minute
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
Proz.	Prozent

Q	quartett (im $^1\text{H-NMR}$)
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP	Reverse Phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
S	singulett (im $^1\text{H-NMR}$)
T	triplett (im $^1\text{H-NMR}$)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

LC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml
 5 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 2 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml
 10 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +
 15 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μ m; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisen-
 20 säure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A \rightarrow 0.2

min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min;
UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795;
Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige
5 Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min
10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0
ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV
DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige
10 Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min
70%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790;
Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige A-
meisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B
15 → 4.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV
DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige
Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B
→ 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-
20 Detektion: 210 nm.

Methode 9 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790;
Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige A-
meisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5%B →
2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5
25 min 0.75 ml/min 5.5 min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790;
Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige A-
meisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 90%B
→ 4.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

30 **Methode 11 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x
2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5
min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluss: 0.75ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

5 **Methode 13 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 14 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 0.2 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Fluss: 0.8 ml/min; Ofen: 45°C; UV-Detektion: 210 nm.

15 **Methode 15 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

20 **Methode 16 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 2.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 2.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

25 **Methode 17 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

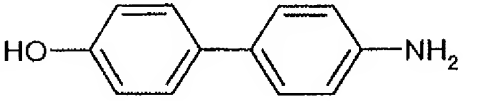
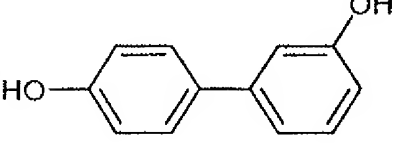
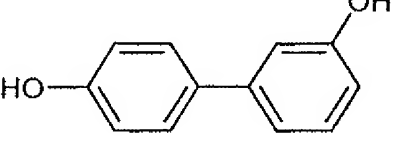
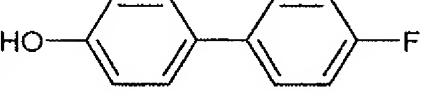
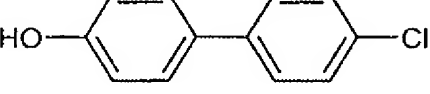
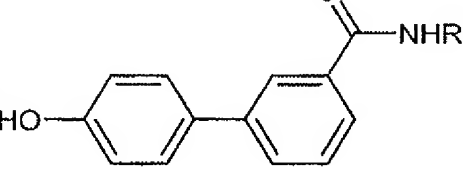
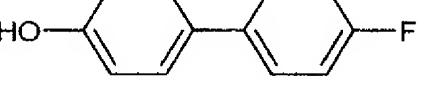
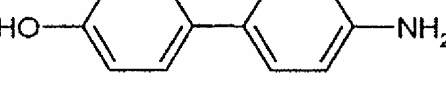
30 **Methode 18 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen

Die Buchstabenbezeichnung in den Ausgangsverbindungen stehen für das Strukturelement des Kopfes der erfindungsgemäßen Verbindungen in Verbindung mit einem Rest R¹ (z.B. Ornithin (3-Aminoprop-1-yl) oder Hydroxy-Ornithin (3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl)), wie in der folgenden

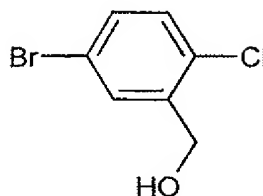
5 Tabelle beschrieben. Die Zahlen stehen für verschiedene Reaktionstypen.

Serie	Strukturelement	R ¹	R ²
A		Ornithin	H
B		Hydroxy-Ornithin	Methyl
C		Hydroxy-Ornithin	H
D		Hydroxy-Ornithin	H
E		Ornithin	H
F		Ornithin	H
G		Hydroxy-Ornithin	H
H		Hydroxy-Ornithin	H

Serie	Strukturelement	R^1	R^2
I		Hydroxy-Ornithin	H
J		Hydroxy-Ornithin	H
K		Ornithin	H
L		Hydroxy-Ornithin	H
M		Ornithin	Methyl
N		Hydroxy-Ornithin	H
O		Ornithin	Methyl
P		Ornithin	H

Beispiel 1B

(5-Brom-2-chlorphenyl)methanol



10 g (42.5 mmol) 5-Brom-3-chlorbenzoesäure werden in 135 ml THF gelöst. Bei 0°C werden 4.2 g
5 (55.2 mmol, 5.24 ml) Boran-Dimethylsulfid-Komplex zugetropft. Anschließend wird 25 min bei
RT, dann 30 min unter Rückfluss nachgerührt. Unter Eiskühlung tropft man nacheinander 40 ml
Wasser und 15 ml 2N Salzsäure zu und rührt für 45 min bei RT nach. Nach erneuter Zugabe von
15 ml 2N Salzsäure wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase
wird nacheinander mit 1N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und
10 gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
eingeeengt. Der Feststoff wird bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet.

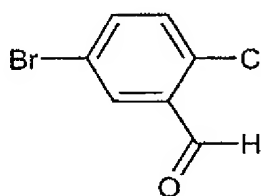
Ausbeute: 9.1 g (97% d. Th.)

HPLC (Methode 11): $R_t = 4.22$ minMS (EI): $m/z = 220$ (M)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.90$ (t, 1H), 4.75 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.67 (d,
1H).

Beispiel 2B

5-Brom-2-chlorbenzaldehyd



20 18 ml (0.26 mol) DMSO werden in 64 ml Dichlormethan vorgelegt und bei -78°C mit 16.1 g
(0.127 mol, 11.1 ml) Oxalylchlorid versetzt. Nach 30 min wird eine Lösung von 13.1 g (59 mmol)
(5-Brom-2-chlorphenyl)methanol in 100 ml Chloroform zugetropft. Nach 20 min wird mit 40 ml

Triethylamin versetzt und die Reaktionsmischung wird langsam auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 2N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene Feststoff wird bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.7 g (94% d. Th.)

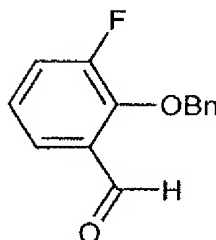
HPLC (Methode 11): $R_t = 4.65$ min

MS (EI): $m/z = 218$ (M)+

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

Beispiel 3H

2-(Benzyloxy)-3-fluorbenzaldehyd



9.0 g (64 mmol) 3-Fluor-2-hydroxybenzaldehyd werden in 200 ml DMF gelöst, mit 10.7 g (77.1 mmol) Kaliumcarbonat und 8.4 ml (12 g, 71 mmol) Benzylbromid versetzt und 24 h bei 80°C gerührt. Man gießt auf 600 ml Wasser, extrahiert mehrfach mit Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und trocknet am Hochvakuum. Das Rohprodukt wird per Kieselgelchromatographie (Cyclohexan:Essigsäureethylester 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 14.3 g (97% d.Th.)

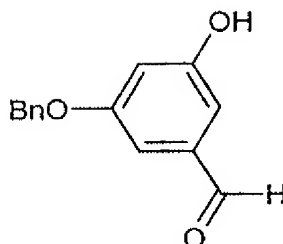
HPLC (Methode 11): $R_t = 4.82$ min.

MS (DCI): $m/z = 231$ (M+H)+

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.26$ (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H), 7.58 (dd, 1H), 10.25 (s, 1H).

Beispiel 3J

3-(Benzyloxy)-5-hydroxybenzaldehyd



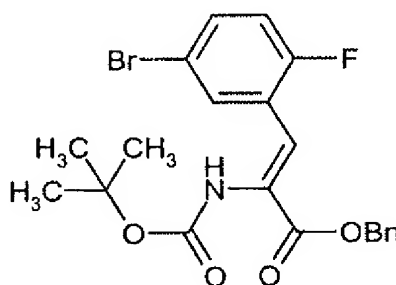
Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 3H aus 5.0 g (36.2 mmol) 3,5-Dihydroxybenzaldehyd,
 5 6.81 g (39.8 mmol) Benzylbromid und 11.8 g (36.2 mmol) Cäsiumcarbonat.

Ausbeute: 2.8 g (34% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.31$ min

MS (EI): $m/z = 227$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.10$ (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (s, 1H),
 10 7.25-7.45 (m, 5H), 9.88 (s, 1H).

Beispiel 4ABenzyl-((2Z)-3-(5-brom-2-fluorphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat

6.0 g (30 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd und 12.7 g (34 mmol) Benzyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)-
 15 amino]-(dimethoxyphosphoryl)acetat werden in 90 ml THF vorgelegt und unter Aceton/Trocken-
 eis-Kühlung bei -78°C mit 3.91 g (34 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Nach 4 h im
 Kältebad wird langsam auf RT erwärmt und für weitere 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel
 wird im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt mit Essigsäureethylester aufgenommen und je ein-
 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen.

Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 14 g (95% d.Th.)

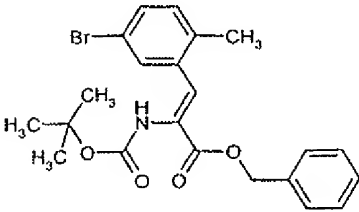
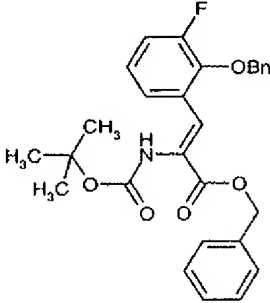
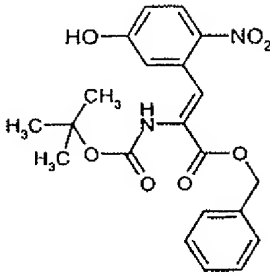
5 HPLC (Methode 11): $R_t = 5.47$ min.

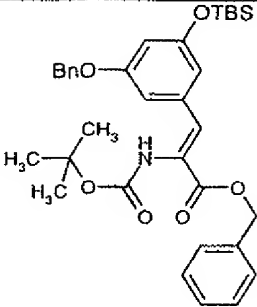
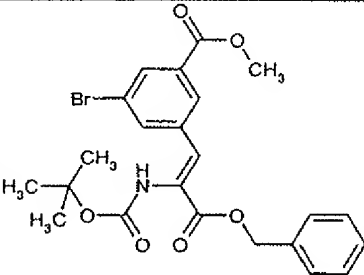
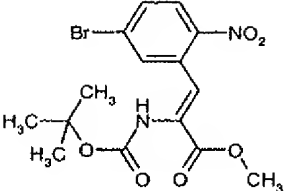
MS (ESI^+): $m/z = 450$ ($M+H$) $^+$

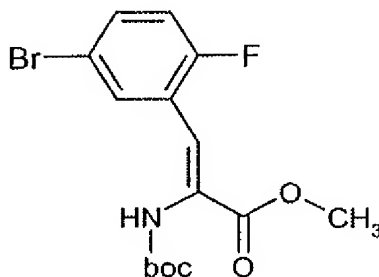
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 5.30 (s, 2H), 6.53 (br. s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.28-7.46 (m, 6H), 7.67 (m, 1H).

Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 4B, 4C, 10 4E, 4H bis 4J und 4N und 4P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
4B		4A aus Beispiel 2B und Methyl-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-amino]-(dimethoxyphosphoryl)acetat	
4C		4A aus Beispiel 2B	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.97$ min. MS (ES): $m/z = 466$ ($M+H$) $^+$ 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.36$ (s, 9H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (br. s, 1H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.70 (d, 1H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
4E		4A aus 5-Brom-2-methylbenzaldehyd	LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.38$ min. MS (ES): $m/z = 446$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.21 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.21-7.46 (m, 7H), 7.10 (d, 1H).
4H		4A aus Beispiel 3H	LCMS (Methode 13): $R_t = 5.52$ min. MS (ESI): $m/z = 478$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.36$ (s, 9H), 5.05 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.57 (br. s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.12-7.43 (m, 13H).
4I		4A aus 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd	LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.27$ min. MS (ES): $m/z = 415$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.28$ (s, 9H), 5.30 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.63 (br. s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.3-7.45 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 8.12 (d, 1H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
4J		4A aus Beispiel 11J	HPLC (Methode 12): $R_t = 6.80$ min. MS (ES): $m/z = 590 (M+H)^+$
4N		4A aus Beispiel 10N	HPLC (Methode 11): $R_t = 5.51$ min. MS (DCI): $m/z = 507 (M+NH_4)^+$ 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.4$ (s, 9H), 3.9 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.57 (br. s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).
4P		4A aus 5-Brom-2-nitrobenzaldehyd (<i>Chem. Ber.</i> 1905 , 38, 2812)	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.69$ min. MS (ES): $m/z = 402 (M+H)^+$ 1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 1.3$ (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.72 (br. s, 1H).

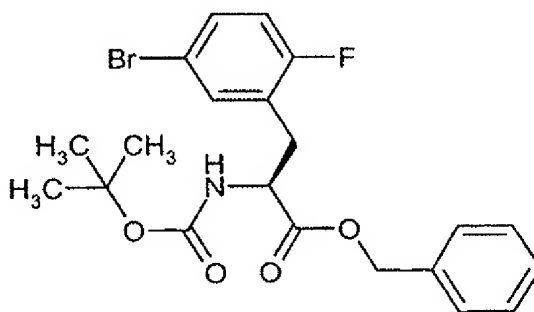
Beispiel 4OMethyl-(2Z)-3-(5-brom-2-fluorphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat

- Zu einer auf -70°C gekühlten Lösung von 30 g (147.8 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd und
 5 50.51 g (169.9 mmol) Methyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino](dimethoxyphosphoryl)acetat in 450
 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 21.32 ml (169.9 mmol) *N,N,N,N*-Tetramethylguanidin
 hinzugegeben. Nach 4 h Rühren bei -70°C wird das Reaktionsgemisch 15 h bei RT gerührt. Die
 Mischung wird mit 1000 ml Wasser und 1000 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische
 Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt
 10 wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Essigsäureethylester 4:1)
 gereinigt.

Ausbeute: quant.

HPLC (Methode 11): $R_t = 5.0$ min.MS (DCI(NH_3)): $m/z = 391$ ($M + \text{NH}_4$)⁺.

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 6.55 (br.s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.26 (s,
 1H), 7.35 (m, 1H), 7.58 (d, 1H).

Beispiel 5ABenzyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-fluor-*L*-phenylalaninat

6.0 g (13.3 mmol) Benzyl-(2Z)-3-(5-brom-2-fluorphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat werden in 100 ml Ethanol gelöst. Unter Argonatmosphäre gibt man 40 mg (0.055 mmol) (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)trifluormethansulfonat hinzu und leitet 30 min Argon durch die Lösung. Anschließend wird für 4 Tage unter einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Es wird über Kieselgel filtriert und sorgfältig mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet.

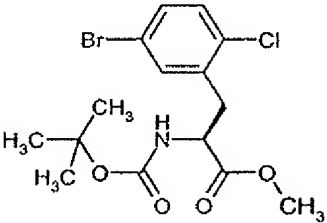
Ausbeute: 5.2 g (86% d.Th.)

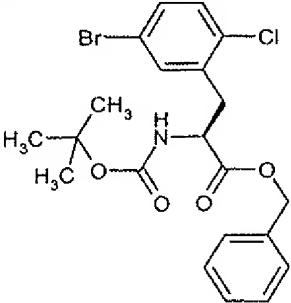
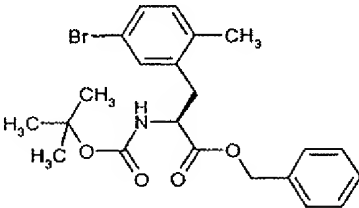
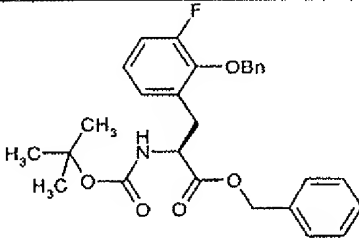
HPLC (Methode 11): $R_t = 5.40$ min.

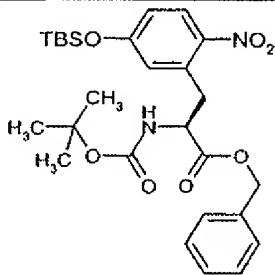
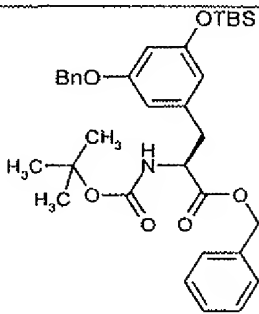
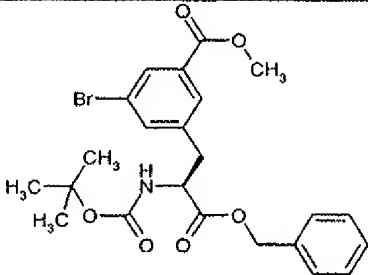
MS (DCI(NH_3)): $m/z = 469$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

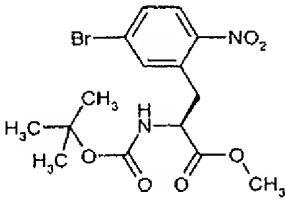
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H), 3.01 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.09 (br. m, 1H), 5.09 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 7H).

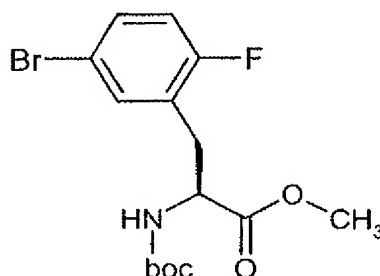
Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 5B, 5C, 5E, 5H bis 5J und 5N und 5P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
5B		5A aus Beispiel 4B	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.59$ min. MS (EI): $m/z = 392$ ($\text{M} + \text{H}$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.30$ (s, 9H), 2.89 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.57 (m, 1H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
5C		5A aus Beispiel 4C	LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.07$ min. MS (EI): $m/z = 468$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.30$ (s, 9H), 2.95 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.27-7.52 (m, 7H), 7.57 (m, 1H).
5E		5A aus Beispiel 4E	LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.81$ min. MS (ES): $m/z = 448$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.83-3.15 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.00 (br. s, 1H), 5.09 (dd, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14-7.48 (m, 7H).
5H		5A aus Beispiel 4H	¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), überlagert zum Teil 5.18 (m, 1H), 6.78-7.15 (m, 3H), 7.17-7.44 (m, 10H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
5I		5A aus Beispiel 11I	<p>LCMS (Methode 5): $R_t = 3.19$ min.</p> <p>MS (ES): $m/z = 531$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta =$ 0.25 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 2.97 (m_c, 1H), 3.53 (m_c, 1H), 4.42 (m_c, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.87-7.0 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.98 (d, 1H).</p>
5J		5A aus Beispiel 4J	<p>LCMS (Methode 7): $R_t = 2.88$ min.</p> <p>MS (ES): $m/z = 592$ (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 0.0 (m, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 3.36 (m_c, 2H), 4.45 (m_c, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.85 (br. m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.18 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 10H).</p>
5N		5A aus Beispiel 4N	<p>HPLC (Methode 11): $R_t = 5.37$ min.</p> <p>MS (DCI): $m/z = 509$ (M+NH₄)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 1.43 (s, 9H), 2.95-3.25 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.60 (m_c, 1H), 5.05 (m_c, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.23-7.42 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
5P		5A aus Beispiel 4P	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.69$ min. MS (ES): $m/z = 402$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.28$ (s, 9H), 2.95 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 7.31 (br. d, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.95 (m, 1H).

Beispiel 5OMethyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-fluor-*L*-phenylalaninat

- 5 20 g (53.45 mmol) Methyl-(2*Z*)-3-(5-brom-2-fluorphenyl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]acrylat (Beispiel 4O) werden in 300 ml Ethanol/Dioxan (3:1) gelöst. Unter Argonatmosphäre gibt man 200 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)benzol(cyclooctadien)rodhium(I)trifluoromethansulfonat hinzu und leitet 30 min Argon durch die Lösung. Anschließend wird für 3 Tage unter einem Wasserstoffdruck von 3.5 bar hydriert. Das Lösungsmittel wird einrotiert und das
- 10 Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan: Essigsäureethylester 2:2) gereinigt.

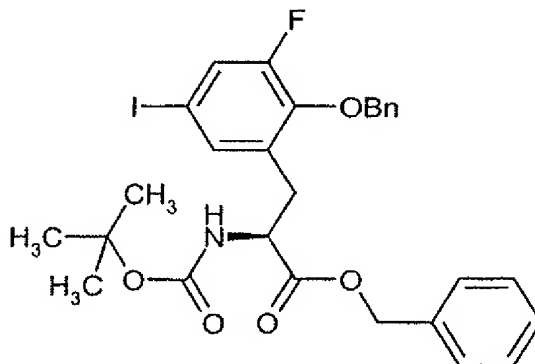
Ausbeute: quant.

HPLC (Methode 11): $R_t = 4.9$ min.MS (DCI(NH₃)): $m/z = 393$ ($M+NH_4$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H), 2.98 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H).

Beispiel 6H

Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-fluor-5-iod-*L*-phenylalaninat



5

12.5 g (26.1 mmol) Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-fluor-*L*-phenylalaninat werden in 200 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 8.76 g (104 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. 8.46 g (52.4 mmol) Iodmonochlorid in 10 ml Dichlormethan werden langsam zutropft. Nach 72 h versetzt man mit 300 ml einer 5%-igen Natriumbisulfit-Lösung. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und der Rückstand über Kieselgel (Cyclohexan:Essigsäureethylester 6:1) gereinigt.

10

Ausbeute: 7.0 g (35% d.Th.)

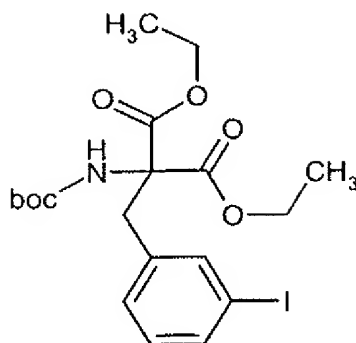
HPLC (Methode 11): R_t = 6.06 min.

15 MS (ESI): m/z = 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 9H), 2.70-3.11 (m, 2H), 4.52 (m_c , 1H), 5.04 (m_c , 4H) überlagert 5.05 (m, 1H), 6.78-7.09 (m, 2H), 7.15-7.48 (m, 10H).

Beispiel 7D

Diethyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino](3-iodbenzyl)malonat



Zu einer Lösung von 24.3 g (88.4 mmol) Diethyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]malonat und 3.7 g (92.6 mmol) Natriumhydrid in 300 ml DMF werden unter Eiskühlung 25 g (84.2 mmol) 3-Iodbenzylbromid hinzugegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird unter Eiskühlung vorsichtig mit 5 ml Wasser versetzt. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum getrocknet.

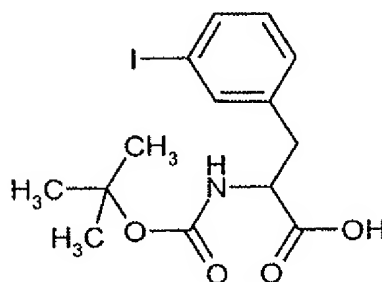
Ausbeute: 43g (99% d. Th.)

10 HPLC (Methode 11): $R_t = 5.60$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.18$ (t, 6 H), 1.44 (s, 9H), 3.40 (s, 2H), 4.05-4.25 (m, 2H), 6.4 (br. s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.61 (d, 1H).

Beispiel 8D

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-iodophenylalanin



15

Zu einer Suspension von 30.3 g (62 mmol) Diethyl-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino](3-iodobenzyl)malonat (Beispiel 7D) in 440 ml eines Gemisches von Ethanol und Wasser (3:1) werden 240 ml 1N Natronlauge hinzugegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der pH-Wert der Reaktionsmischung nach Abkühlung auf RT mit konzentrierter Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt. Die

Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird durch RP-HPLC (Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.

5 Ausbeute: 16.2 g (67% d. Th.)

HPLC (Methode 11): $R_t = 4.53$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.42$ (s, 9H), 3.02 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 4.57 (br. m, 1H), 4.94 (br. m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (d, 1H).

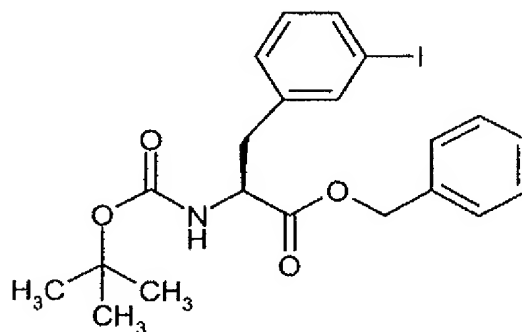
Beispiel 9D

10 *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-iod-*L*-phenylalanin

Das Racemat aus Beispiel 8D wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-methacryloyl-*L*-leucin-dicyclopropylmethyamid), mit einem Gemisch aus *i*-Hexan/Essigsäureethylester als Elutionsmittel getrennt. Nach chromatographischem Vergleich entspricht das zuerst eluierte Enantiomer dem (*R*)-Enantiomer (97% ee), das
 15 zweite, rechtsdrehende ($[\alpha]_D^{20}$: +18.8°, $c = 0.57$, Dichlormethan) Enantiomer dem (*S*)-Enantiomer (97% ee).

Beispiel 10D

Benzyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-iod-*L*-phenylalaninat



20 Unter Argon werden 5.33 g (13.6 mmol) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-iod-*L*-phenylalanin (aus Beispiel 9D) in 110 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 166 mg (1.36 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 2.82 ml (27.2 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 3.13 g (16.35 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und rührt über

Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand chromatographisch an RP-HPLC (Laufmittel: Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.

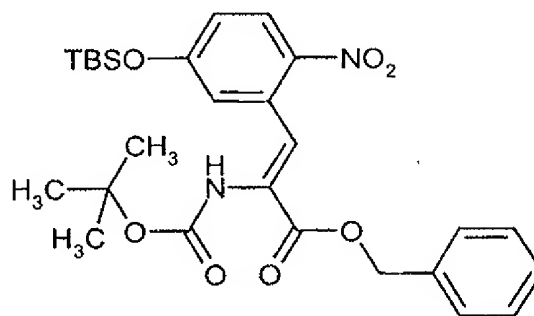
Ausbeute: 4.78 g (73% d. Th.).

LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.77$ min.

- 5 MS (EI): $m/z = 482$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 11I

Benzyl-(2Z)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-nitrophenyl)acrylat



- 10 Eine Lösung von 6.76 g (9.8 mmol) Benzyl-(2Z)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(5-hydroxy)-2-nitrophenyl)acrylat (Beispiel 4I) in 100 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung mit 1.67 g (24.5 mol) Imidazol und 1.77 g (11.7 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Es wird auf RT erwärmt und 18 h gerührt. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt mittels RP-HPLC (Laufmittel: Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.
- 15

Ausbeute: 2.82 g (55% d. Th.)

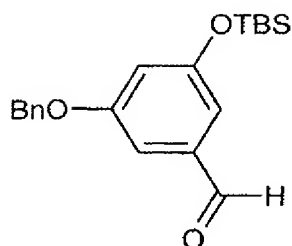
LC-MS (Methode 8): $R_t = 4.19$ min.

MS (EI⁺): $m/z = 529$ ($M+H$)⁺

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.24$ (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (br. s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 8.12 (d, 1H).

Beispiel 11J

3-(Benzyloxy)-5-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}benzaldehyd



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 11I aus 2.8 g (12.3 mmol) 3-(Benzyloxy)-5-hydroxybenzaldehyd (Beispiel 3J), 1.67 g (24.5 mmol) Imidazol und 3.57 g (13.5 mmol) Trifluor-

5 methansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester.

Ausbeute: 4.0 g (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 18): $R_t = 2.05$ min

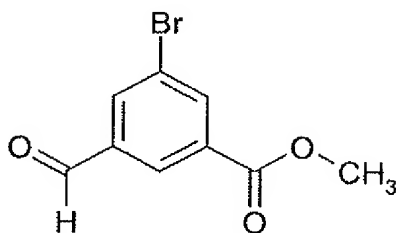
MS (EI): $m/z = 343$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.21$ (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 5.10 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.95 (s, 1H),

10 7.10 (s, 1H), 7.28-7.48 (m, 5H).

Beispiel 10N

Methyl-3-brom-5-formylbenzoat



Unter Argon werden 6.2 g (27.1 mmol) 3-Brom-5-formylbenzoesäure (*J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3548-3554) in 110 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 330 mg (2.7 mmol) 4-

15 Dimethylaminopyridin und 1.73 ml (54.2 mmol) Methanol hinzugefügt. Die Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 6.23 g (32.5 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und rührt 20 h nach. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester (6:1))

20 gereinigt.

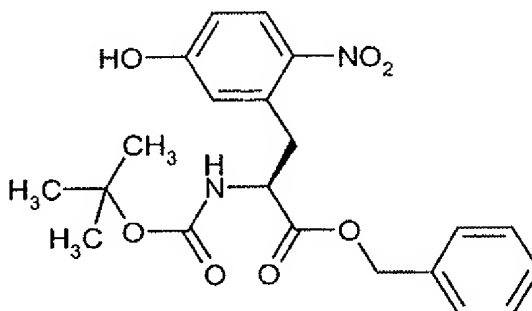
Ausbeute: 5.1 g (77% d. Th.).

HPLC (Methode 11): $R_t = 4.41$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.95$ (s, 3H), 8.20 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 10.03 (s, 1H).

Beispiel 12I

5 Benzyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-6-nitro-*L*-phenylalaninat



10 Eine Lösung von 2.77 g (5.22 mmol) Benzyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-6-nitro-*L*-phenylalaninat (Beispiel 5I) in 50 ml THF wird mit 10.4 ml (10.4 mmol) einer 1N Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend gießt man die Lösung auf Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Essigsäureethylester. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

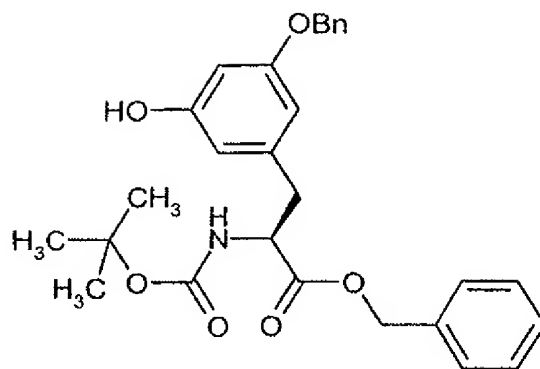
Ausbeute: 2.1 g (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.23$ min.

15 MS (EI^+): $m/z = 417$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel 12J

Benzyl-3-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-hydroxy-*L*-phenylalaninat



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 12I aus 1.30 g (2.2 mmol) Benzyl-3-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-*L*-phenylalaninat (Beispiel 5J) und 4.4 ml (4.39 mmol) einer 1N Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF.

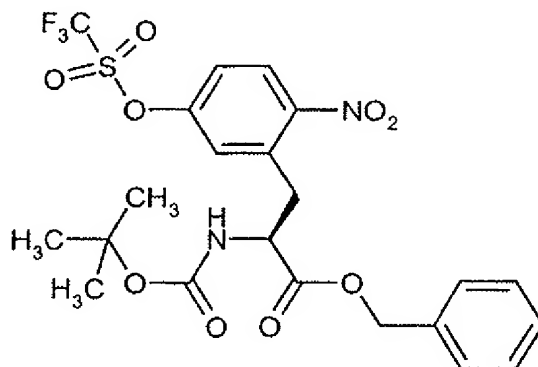
5 Ausbeute: 1.15 g (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.82$ min

MS (EI): $m/z = 478$ ($M+H$)⁺

Beispiel 13I

Benzyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitro-5-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy]-*L*-phenylalaninat



10

Eine Lösung von 2.27 g (5.46 mmol) Benzyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-hydroxy-6-nitro-*L*-phenylalaninat (Beispiel 12I) und 1.52 ml (10.9 mmol) Triethylamin in 150 ml Dichlormethan wird bei -15°C (Aceton/Trockeneis Bad) tropfenweise mit 1.0 ml (6.01 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 15 min wird auf RT erwärmt und mit Wasser versetzt. Die organi-

15 sche Phase wird getrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels RP-HPLC (Laufmittel: Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 1.88 g (63% d. Th.)

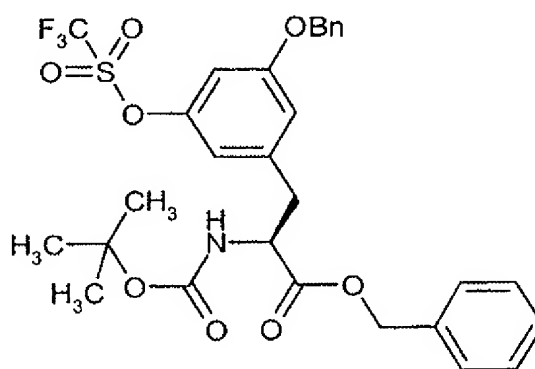
HPLC (Methode 13): $R_t = 5.35$ min.

MS (DCI): $m/z = 566$ ($M+NH_4$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.29$ (s, 9H), 3.08 (m_c, 1H), 3.50 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 5.15
 5 (s, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H), 7.65-7.80 (m, 2H), 8.20 (m_c, 1H).

Beispiel 13J

Benzyl-3-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy-*L*-phenylalaninat



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 13I aus 1.15 g (2.41 mmol) Benzyl-3-(benzyloxy)-*N*-
 10 (*tert*-butoxycarbonyl)-5-hydroxy-*L*-phenylalaninat (Beispiel 12J), 0.67 ml (4.82 mmol) Triethyla-
 min und 0.45 ml (2.65 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid.

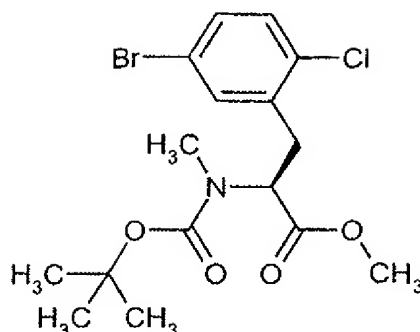
Ausbeute: 1.4 g (95% d. Th.)

LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.24$ min

MS (EI): $m/z = 610$ ($M+H$)⁺

Beispiel 14B

Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-chlor-*N*-methyl-*L*-phenylalaninat



- 100 mg (0.25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5B werden unter Argon in 5 ml THF gelöst und bei RT mit 30 mg (0.76 mmol) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) versetzt. Nach Zugabe von 290 mg (130 μ l, 2.04 mmol) Methyljodid wird für 12 h bei RT gerührt. Anschließend gibt man je 20 ml Essigsäureethylester und Wasser hinzu und stellt durch Zugabe von 0.1N Salzsäure einen pH-Wert von 3 ein. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase wird getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird in 10 ml Methanol gelöst und unter Argon bei 0°C (Eisbadkühlung) mit 50 mg (0.25 mmol) EDC und 8 mg (0.057 mmol) HOBt versetzt. Es wird 36 h bei RT gerührt. Methanol wird im Vakuum abgedampft und der Rohansatz wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingeeengt und durch RP-HPLC (Laufmittel: Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 0.06 g (59% d. Th.)

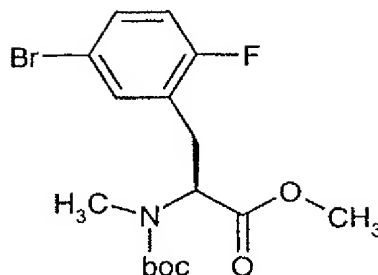
- 15 LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.96$ min.

MS (EI): $m/z = 306$ (M-boc+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): RT-Spektrum zeigt Rotamere: $\delta = 1.25$ (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.83 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 3H).

Beispiel 14O

- 20 Methyl-3-brom-N-(tert-butoxycarbonyl)-6-fluor-N-methyl-L-phenylalaninat



- Zu einer Lösung von 16.5 g (43.86 mmol) Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-fluor-*L*-phenylalaninat (Beispiel 5O) in 220 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 49.8 g (350.86 mmol) Iodmethan und 2.28 g (57.01 mmol) Natriumhydrid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei RT über Nacht gerührt. Die Mischung wird mit 1000 ml Wasser und 1000 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Essigsäureethylester 3:1) gereinigt.

Ausbeute: quant.

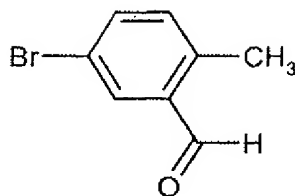
- 10 HPLC (Methode 11): $R_t = 5.1$ min.

MS (DCI(NH_3)): $m/z = 390$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48$ (d, 9H), 2.23 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.70 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H).

Beispiel 15E

5-Brom-2-methylbenzaldehyd



- 77.7 g (583 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in 200 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. 40.0 g (333 mmol) 2-Methylbenzaldehyd werden innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend gibt man 53.2 g (333 mmol) Brom innerhalb von 6 h bei 0°C zu, lässt auf RT erwärmen und rührt 12 h nach. Die Reaktionslösung wird auf 500 ml Eiswasser gegeben. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 2N Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man reinigt per Kieselgelchromatographie und anschließend über Kristallisation aus Cyclohexan. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert.

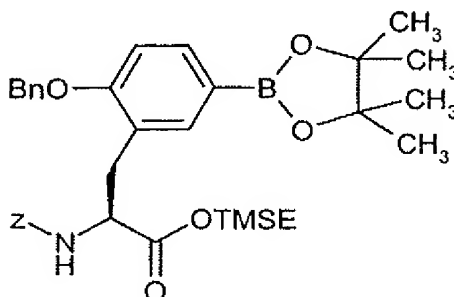
Ausbeute: 3.2 g (5% d.Th.)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.26$ min

- MS (EI): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺

Beispiel 16A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat



- Zu einer Lösung von 2.00 g (3.17 mmol) 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iodophenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester in 30 ml DMSO werden 0.932 g (9.50 mmol)

Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 0.924 g (3.64 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan und 0.116 g (0.160 mmol, 0.05 Äquivalente) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter leichtem Argonstrom wird auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird über Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) filtriert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Essigsäureethylester 4:1) gereinigt.

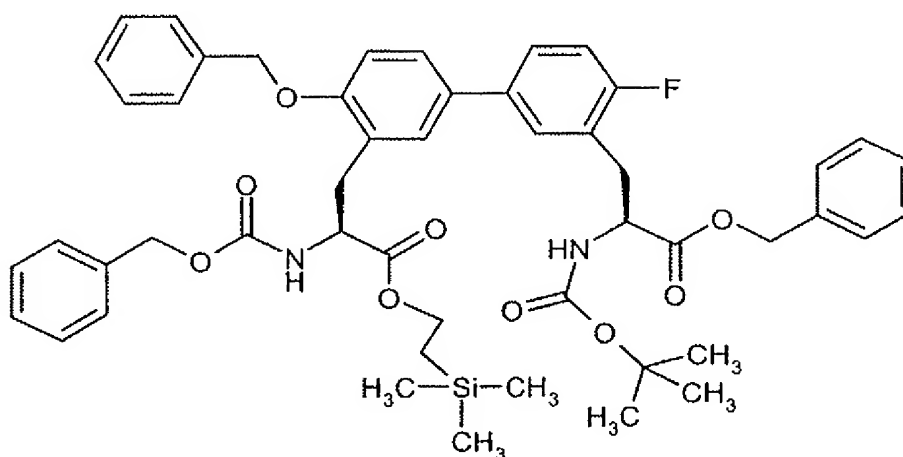
LC-MS (Methode 22): $R_t = 4.50$ min

MS (EI): $m/z = 632$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (dd, 2H), 1.31 (s, 12H), 2.95-3.95 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.55 (11 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.47 (m, 10 H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H).

Beispiel 17A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-3-(3'-{(2*S*)-3-(benzyloxy)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-oxopropyl}-4'-fluor-4-hydroxybiphenyl-3-yl)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoat



Man löst 358 mg (0.79 mmol) Benzyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-fluor-*L*-phenylalaninat (Beispiel 5A) in 3 ml abs. DMF, entgast die Lösung 5 min im Vakuum, belüftet mit Argon und führt die nachfolgende Reaktion auch unter Argondurchfluss durch. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren 58 mg (0.08 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)-chlorid und 516 mg (1.58 mmol) Cäsiumcarbonat. Parallel dazu löst man 500 mg (0.79 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat (Beispiel 16A) in 3 ml abs. DMF, entgast 5 min. im Vakuum und leitet anschlie-

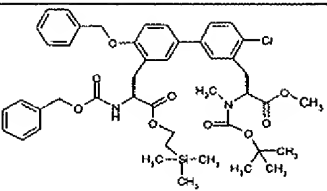
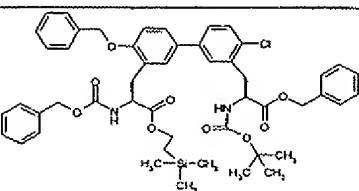
5 bend 15 min. Argon durch die Lösung. Die so hergestellte Lösung gibt man unter Argonatmosphäre zu der ersten Lösung, erwärmt auf 40°C und lässt unter Rühren über Nacht reagieren. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 10 ml Essigsäureethylester auf, filtriert vom Ungelösten und extrahiert die organische Phase dreimal mit 3 ml Wasser. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat), im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäure-ethylester = 4/1). Die Hauptfraktion liefert 389 mg Produkt (47% Ausbeute); aus der Mischfraktion werden mittels HPLC (Acetonitril / Wasser) weitere 72 mg (10% Ausbeute) gewonnen.

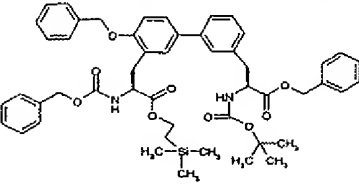
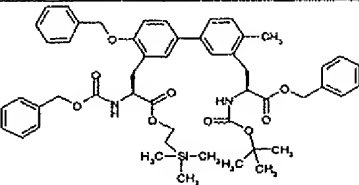
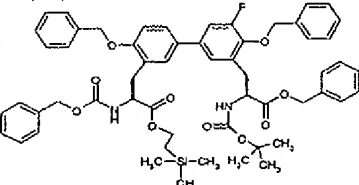
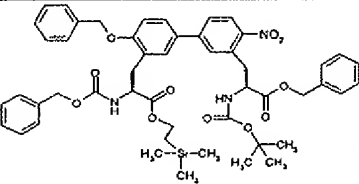
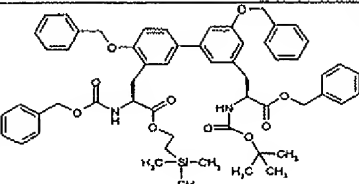
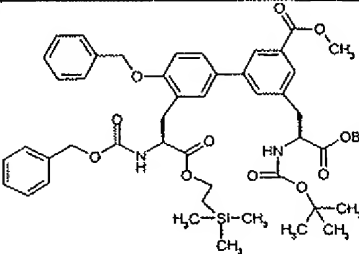
Gesamtausbeute: 57% d.Th.

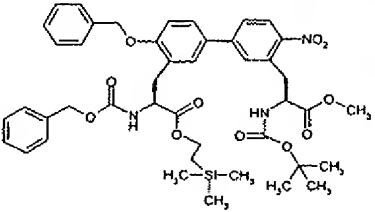
10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 5.0$ min.

MS (EI): $m/z = 876 [M+H]^+$

Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 17B bis 17E, 17H bis 17J, 17N und 17P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

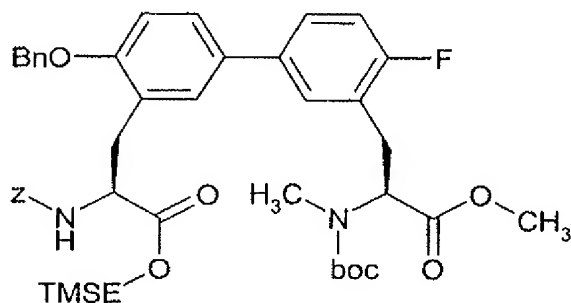
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
17B		17A aus Beispiel 14B und 16A	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.55$ min. MS (ES): $m/z = 853 (M+Na)^+$
17C		17A aus Beispiel 5C und 16A	HPLC (Methode 12): $R_t = 7.20$ min. MS (ES): $m/z = 893 (M+H)^+$ 1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 0.0 (s, 9H), 0.83 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 2.75-3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 5.10-5.30 (m, 4H), 7.1-7.9 (m, 21H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
17D		17A aus Beispiel 10D und 16A	LC-MS (Methode 9): $R_t = 5.35$ min. MS (ES): $m/z = 859$ (M+H) ⁺
17E		17A aus Beispiel 5E und 16A	LC-MS (Methode 18): $R_t = 4.01$ min. MS (ES): $m/z = 873$ (M+H) ⁺
17H		17A aus Beispiel 6H und 16A	LC-MS (Methode 18): $R_t = 3.79$ min. MS (ES): $m/z = 983$ (M+H) ⁺
17I		17A aus Beispiel 13I und 16A	LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.93$ min. MS (ES): $m/z = 904$ (M+H) ⁺
17J		17A aus Beispiel 13J und 16A	LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.73$ min. MS (ES): $m/z = 965$ (M+H) ⁺
17N		17A aus Beispiel 5N und 16A	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.36$ min. MS (ES): $m/z = 917$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
17P		17A aus Beispiel 5P und 16A	LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.40$ min. MS (ES): $m/z = 828$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 17O

Methyl-(2*S*)-3-(4'-(benzyloxy)-3'-{[(2*S*)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}-4-fluorbiphenyl-3-yl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]propanoat



5

Eine Lösung von 1.68 g (4.09 mmol) Methyl-3-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-fluor-*N*-methyl-*L*-phenylalaninat (Beispiel 14O) in 8 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird inertisiert und mit Argon gesättigt (ca. 30 min Argon durchleiten). Anschließend gibt man 334 mg (0.41 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) dazu, und die Mischung wird 10 min bei
 10 RT gerührt. Danach werden 3.45 g (4.92 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat (Beispiel 16A) in 8 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon und 2.67 g (8.19 mmol) Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 20 h bei 50°C gerührt. Die Mischung wird abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird
 15 über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:Essigsäureethylester 7:3).

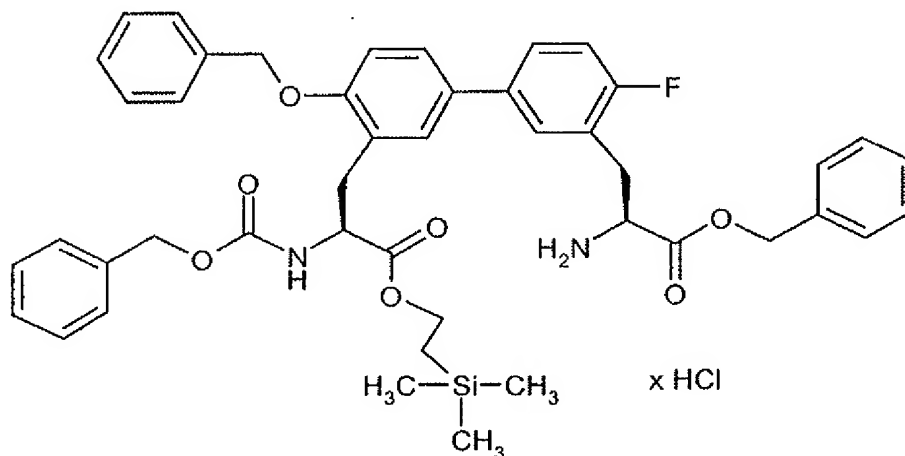
Ausbeute: 3.6 g (86% d. Th.).

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.49$ min

MS (EI): $m/z = 1140$ (M+H)⁺.

Beispiel 18A

5 Benzyl-(2*S*)-2-amino-3-(4'-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}-4-fluorbiphenyl-3-yl)propanoat-Hydrochlorid



405 mg (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A werden in 2 ml abs. Dioxan suspendiert, auf 0°C gekühlt und unter Rühren mit 12 ml 4N Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Nach 3 h dampft man alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

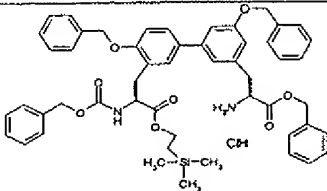
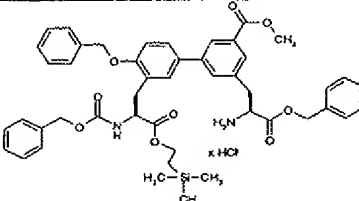
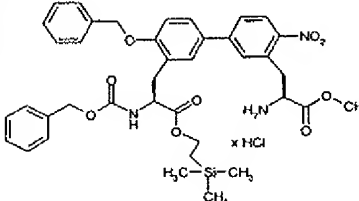
Ausbeute: 395 mg (88% d.Th.)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.45$ min.

MS (EI): $m/z = 776$ [M+H]⁺

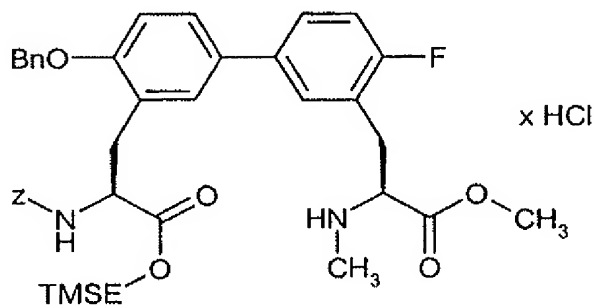
Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 18B bis 18E, 18H bis 18J und 18N und 18P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
18B		18A aus Beispiel 17B	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.69$ min. MS (ES): $m/z = 731$ (M-HCl+H) ⁺
18C		18A aus Beispiel 17C	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.50$ min. MS (ES): $m/z = 793$ (M-HCl+H) ⁺
18D		18A aus Beispiel 17D	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.36$ min. MS (ES): $m/z = 759$ (M-HCl+H) ⁺
18E		18A aus Beispiel 17E	LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.10$ min. MS (ES): $m/z = 773$ (M-HCl+H) ⁺
18H		18A aus Beispiel 17H	LC-MS (Methode 18): $R_t = 1.28$ min. MS (ES): $m/z = 883$ (M-HCl+H) ⁺
18I		18A aus Beispiel 17I	LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.45$ min. MS (ES): $m/z = 804$ (M-HCl+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
18J		18A aus Beispiel 17J	LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.61$ min. MS (ES): $m/z = 865$ (M-HCl+H) ⁺
18N		18A aus Beispiel 17N	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.42$ min. MS (ES): $m/z = 817$ (M-HCl+H) ⁺
18P		18A aus Beispiel 17P	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.39$ min. MS (ES): $m/z = 728$ (M-HCl+H) ⁺

Beispiel 18O

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-{4-(benzyloxy)-4'-fluor-3'-[(2*S*)-3-methoxy-2-(methylamino)propyl]biphenyl-3-yl}propanoat-Hydrochlorid



5

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.2 g (1.47 mmol) Methyl-(2*S*)-3-(4'-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl]-4-fluorbiphenyl-3-yl)-

2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]propanoat (Beispiel 17O) in 6 ml wasserfreiem Dioxan werden 23 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

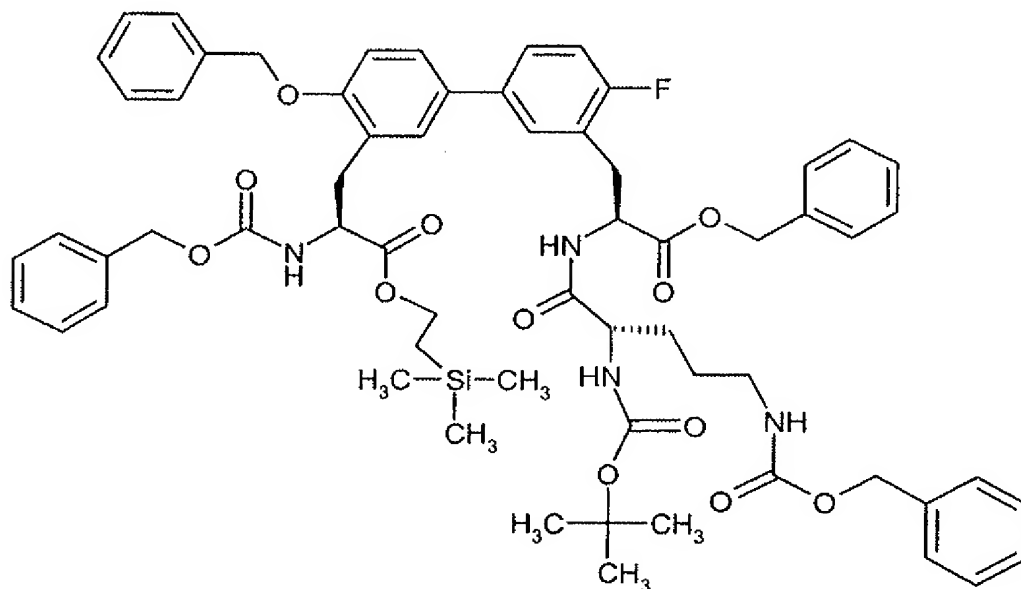
5 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.62$ min.

MS (EI): $m/z = 715$ (M+H)⁺.

Beispiel 19A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-3-{3'-[(2*S*)-3-(benzyloxy)-2-({(2*S*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-
10 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl)amino)-3-oxopropyl]-4'-fluor-4-hydroxybiphenyl-3-yl)-
2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoat



90 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A und 42.4 mg (0.12 mmol) *N*⁶-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin werden in 3 ml abs. DMF gelöst, auf
15 0°C gekühlt, mit 44 mg (0.12 mmol) HATU und 16.2 mg (0.13 mmol) Hünig-Base versetzt. Man rührt 30 min. bei dieser Temperatur, versetzt dann mit weiteren 32.4 mg (0.26 mmol) Hünig-Base und lässt die Temperatur auf RT ansteigen. Nach Reaktion über Nacht dampft man alles im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 100/5).

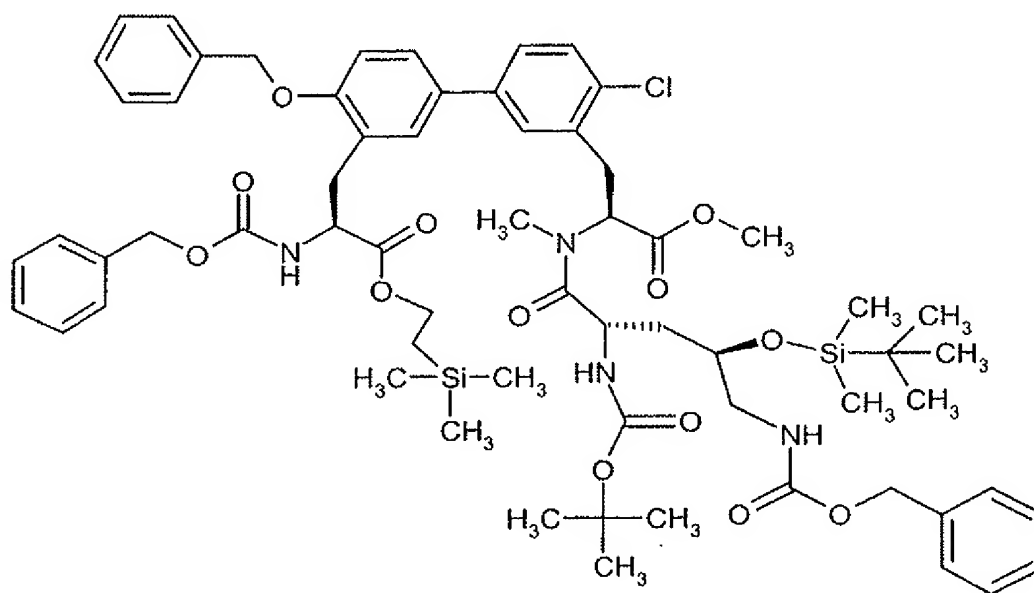
20 Ausbeute: 98 mg (75% d.Th.)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.84$ min.

MS (EI): $m/z = 1124 (M+H)^+$

Beispiel 19B

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-3-(4-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[(2*S*,4*R*)-5-{{(benzyloxy)carbonyl}-
5 amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}pentanoyl)(methyl)-
amino]-3-methoxy-3-oxopropyl}-4'-chlorbiphenyl-3-yl)-2-{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-
propanoat



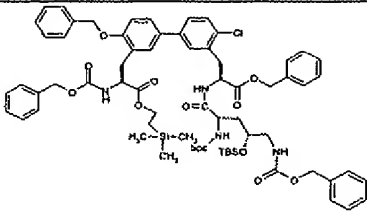
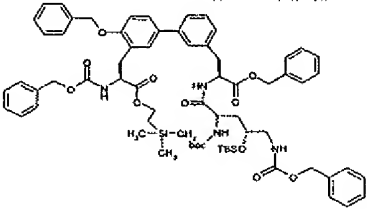
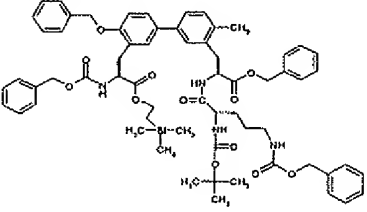
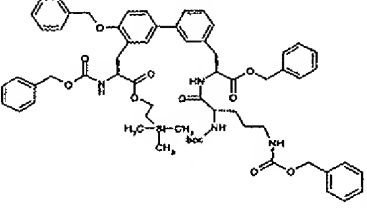
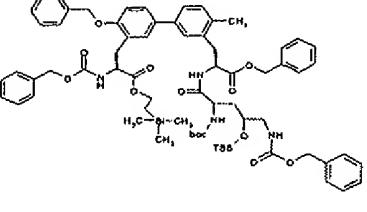
320 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18B und 320 mg (0.52 mmol) (2*S*,4*R*)-5-
10 {[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-
oxy}pentansäure werden in 6 ml abs. DMF gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 20 mg (0.52 mmol) HATU
und 19.2 mg (1.51 mmol) Hünig-Base versetzt. Man rührt 30 min. bei dieser Temperatur, versetzt
dann mit weiteren 3.2 mg (0.06 mmol) Hünig-Base und lässt die Temperatur auf RT ansteigen.
Nach Reaktion über Nacht engt man alles im Vakuum zur Trockne ein und reinigt das Rohprodukt
15 über die HPLC (Laufmittel: Acetonitril / Methanol Gradient).

Ausbeute: 303 mg (58% d.Th.)

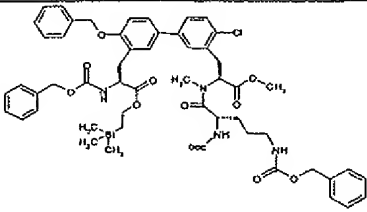
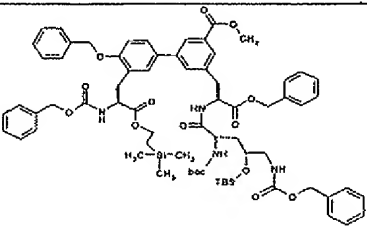
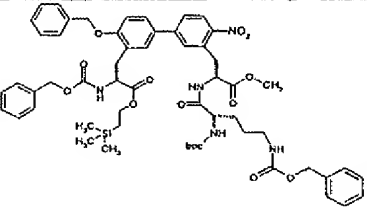
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.81$ min.

MS (EI): $m/z = 1209$ ($M+H$)⁺

Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 19C bis 19N und 19P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
19C		19B aus Beispiel 18C	LCMS (Methode 2): $R_t = 3.69$ min. MS (ES): $m/z = 1271$ ($M+H$) ⁺
19D		19B aus Beispiel 18D	LCMS (Methode 2): $R_t = 3.64$ min. MS (ES): $m/z = 1237$ ($M+H$) ⁺
19E		19A aus Beispiel 18E	LCMS (Methode 3): $R_t = 3.54$ min. MS (ES): $m/z = 1121$ ($M+H$) ⁺
19F		19A aus Beispiel 18D	LCMS (Methode 9): $R_t = 5.35$ min. MS (ES): $m/z = 1107$ ($M+H$) ⁺
19G		19B aus Beispiel 18E	LCMS (Methode 5): $R_t = 3.89$ min. MS (ES): $m/z = 1252$ ($M+H$) ⁺

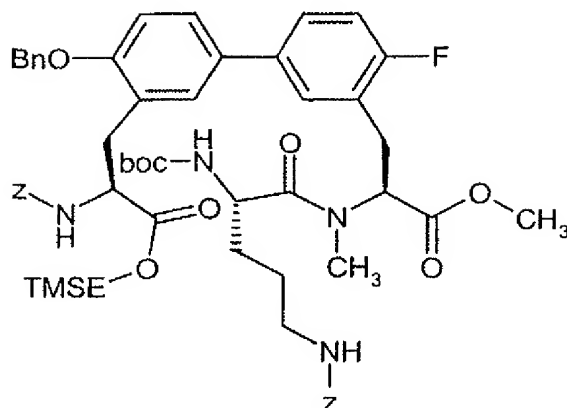
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
19H		19B aus Beispiel 18H	LCMS (Methode 10): $R_t = 1.34$ min. MS (ES): $m/z = 1362$ (M+H) ⁺
19I		19B aus Beispiel 18I	LCMS (Methode 10): $R_t = 1.04$ min. MS (ES): $m/z = 1282$ (M+H) ⁺
19J		19B aus Beispiel 18J	LCMS (Methode 10): $R_t = 1.38$ min. MS (ES): $m/z = 1343$ (M+H) ⁺
19K		19A aus Beispiel 18J	LCMS (Methode 7): $R_t = 3.58$ min. MS (ES): $m/z = 1213$ (M+H) ⁺
19L		19B aus Beispiel 18A	LCMS (Methode 3): $R_t = 3.87$ min. MS (ES): $m/z = 1255$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
19M		19A aus Beispiel 18B	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.38$ min. MS (ES): $m/z = 1079$ (M+H) ⁺
19N		19B aus Beispiel 18N	LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.88$ min. MS (ES): $m/z = 1295$ (M+H) ⁺
19P		19A aus Beispiel 18P	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.23$ min. MS (ES): $m/z = 1076$ (M+H) ⁺

Beispiel 19O

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2S)-3-(4-(benzyloxy)-3'--{(2S)-2-[(2R)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl}(methyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)-4'-fluorbi-phenyl-3-yl)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propanoat

5



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.05 g (Rohprodukt, ca. 1.47 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-{4-(benzyloxy)-4'-fluor-3'-[(2*S*)-3-methoxy-2-(methylamino)propyl]biphenyl-3-yl}propanoat-Hydrochlorid (Beispiel 18O) und 0.64 g (1.77 mmol) *N*⁶-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 20 ml wasserfreiem DMF werden 0.73 g (1.91 mmol) HATU und 0.22 g (1.72 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden zusätzliche 0.44 g (3.45 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt.

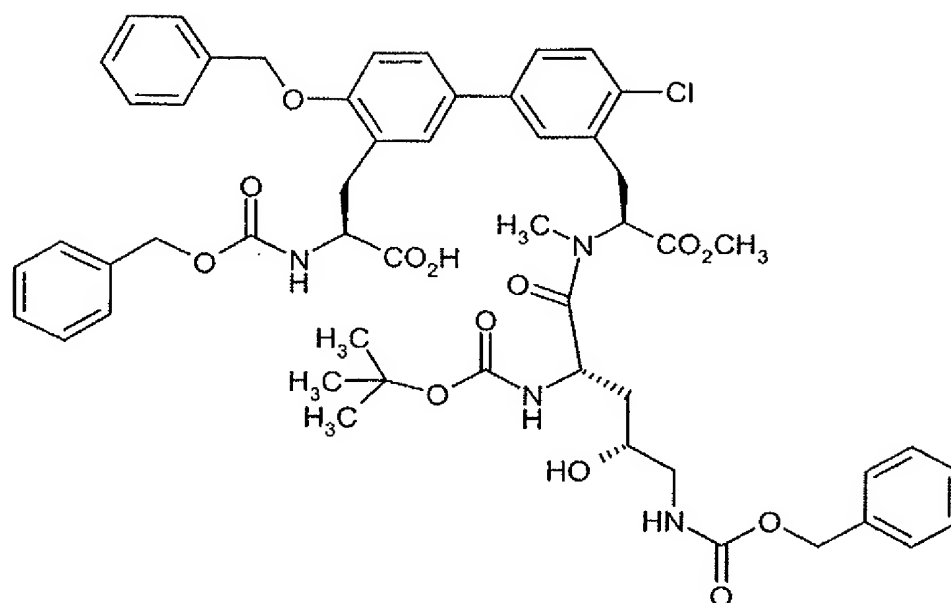
Ausbeute 0.89 g (57% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.45$ min.

MS (EI): $m/z = 1064$ (M+H)⁺.

15 Beispiel 20B

(2*S*)-3-(4-(Benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[(2*S*,4*R*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl](methyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl}-4'-chlorbiphenyl-3-yl)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propansäure



282.3 mg (0.23 mmol). 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-3-(4-benzoyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[(2*S*,4*R*)-5-
 5-
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-

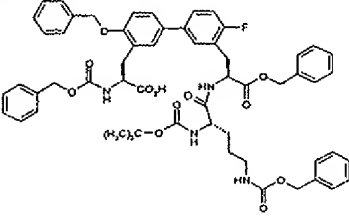
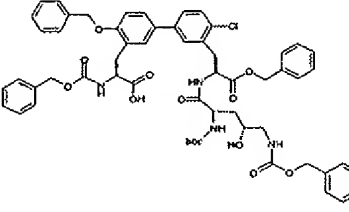
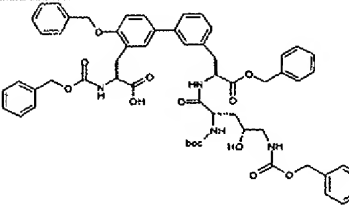
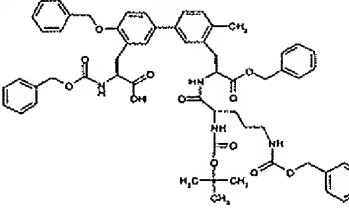
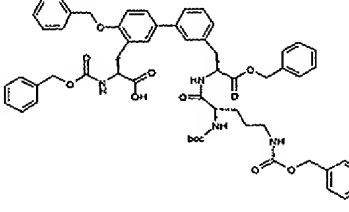
- 5 carbonyl]amino}propanoat (Beispiel 19B) werden in 20 ml abs. DMF vorgelegt, unter Rühren mit 0.7 ml (183 mg, 0.7 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung versetzt und 20 min bei RT gerührt. Man kühlt auf 0°C und versetzt mit 60 ml Wasser und 0.5 ml 1N Salzsäure. Es fällt ein Niederschlag aus. Man rührt noch 60 min., filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit wenig Wasser nach und trocknet den Niederschlag im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz.

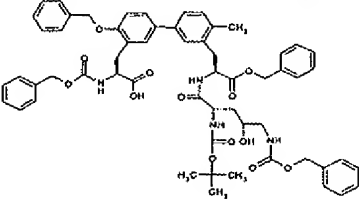
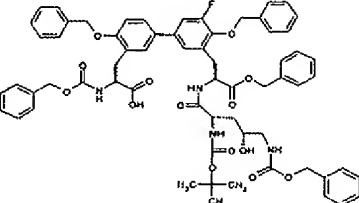
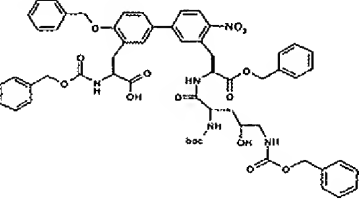
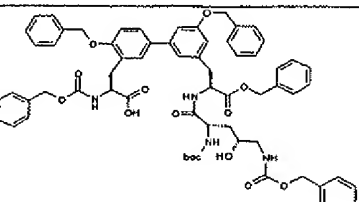
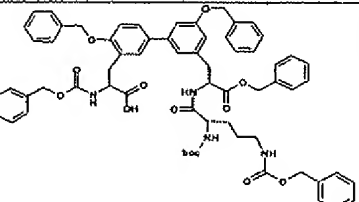
- 10 Ausbeute: 236 mg (98% d.Th.)

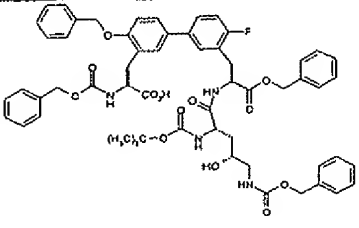
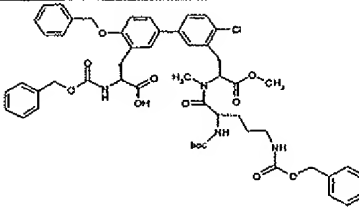
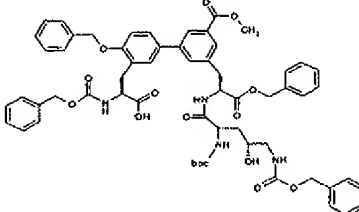
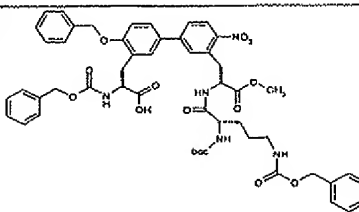
LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.07$ min.

MS (EI): $m/z = 994$ $[M+H]^+$

Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 20A, 20C bis 20N und 20P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

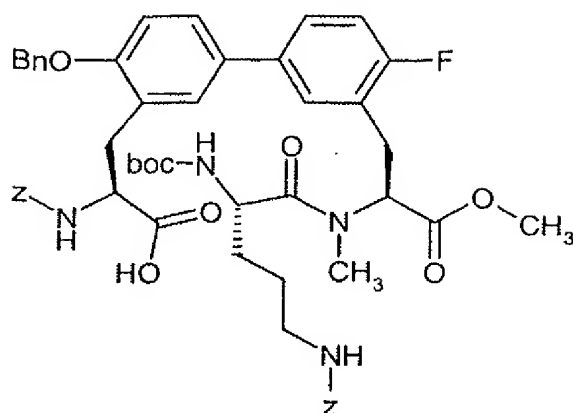
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
20A		20B aus Beispiel 19A	LC-MS (Methode 7): $R_t = 0.91$ min. MS (EI): $m/z = 1024 (M+H)^+$
20C		20B aus Beispiel 19C	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.93$ min. MS (ES): $m/z = 1057 (M+H)^+$
20D		20B aus Beispiel 19D	LC-MS (Methode 15): $R_t = 4.59$ min. MS (ES): $m/z = 1023 (M+H)^+$
20E		20B aus Beispiel 19E	LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.90$ min. MS (ES): $m/z = 1021 (M+H)^+$
20F		20B aus Beispiel 19F	LC-MS (Methode 8): $R_t = 4.23$ min. MS (ES): $m/z = 1007 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
20G		20B aus Beispiel 19G	LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.84$ min. MS (ES): $m/z = 1037$ (M+H) ⁺
20H		20B aus Beispiel 19H	
20I		20B aus Beispiel 19I	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.07$ min. MS (ES): $m/z = 1068$ (M+H) ⁺
20J		20B aus Beispiel 19J	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.16$ min. MS (ES): $m/z = 1129$ (M+H) ⁺
20K		20B aus Beispiel 19K	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.21$ min. MS (ES): $m/z = 1113$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
20L		20B aus Beispiel 19L	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.08$ min. MS (EI): $m/z = 1041$ ($M+H$) ⁺
20M		20B aus Beispiel 19M	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.04$ min. MS (ES): $m/z = 979$ ($M+H$) ⁺
20N		20B aus Beispiel 19N	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.82$ min. MS (ES): $m/z = 1081$ ($M+H$) ⁺
20P		20B aus Beispiel 19P	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.03$ min. MS (ES): $m/z = 976$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 20O

(2S)-3-(4-(Benzyloxy)-3'-{((2S)-2-[(2R)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl)(methyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl)-4'-fluorobiphenyl-3-yl)-2-
 5 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}propionsäure



Zu einer Lösung von 980 mg (0.922 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-3-(4-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[[{(2*R*)-5-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl}(methyl)-amino]-3-methoxy-3-oxopropyl}-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-2-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoat (Beispiel 19O) in 20 ml absolutem DMF werden tropfenweise 1.9 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 60 min bei RT wird auf 0°C abgekühlt und mit Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

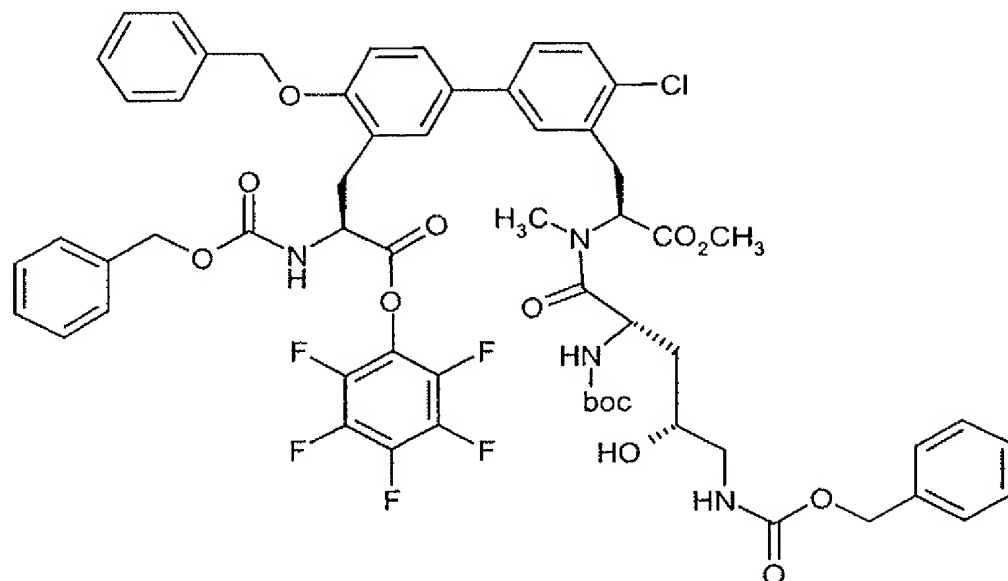
10 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 2): $R_t \approx 2.91$ min.

MS (EI): $m/z = 964 (M+H)^+$.

Beispiel 21B

15 Pentafluorophenyl-(2*S*)-3-(4-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[2-[(2*S*,4*S*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl] (methyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl-4'-chlorbiphenyl-3-yl)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino} propanoat



- 235 mg (0.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20B werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf -20°C abgekühlt und unter Rühren mit 217 mg (1.18 mmol) Pentafluorphenyl, 2.9 mg (0.02 mmol) DMAP und 49.8 mg (0.26 mmol) EDC versetzt. Man lässt die Temperatur langsam auf RT ansteigen und rührt über Nacht nach. Es wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

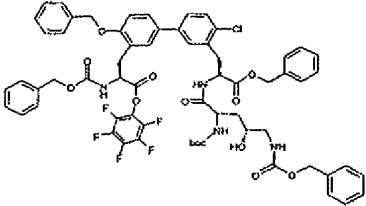
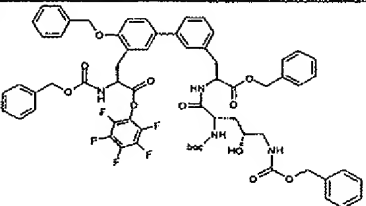
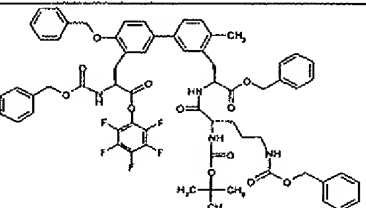
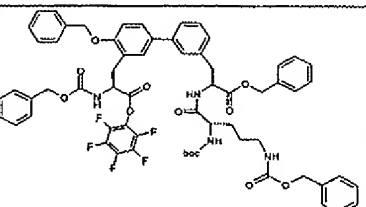
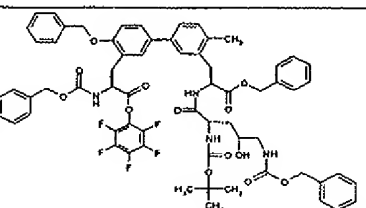
Ausbeute: 219 mg (57% d.Th.)

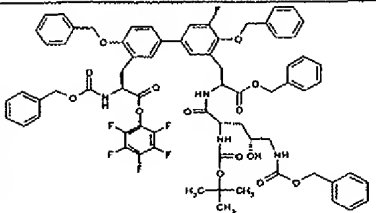
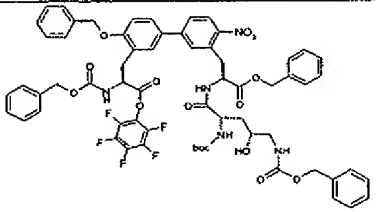
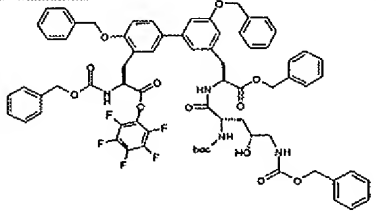
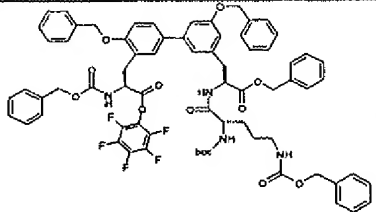
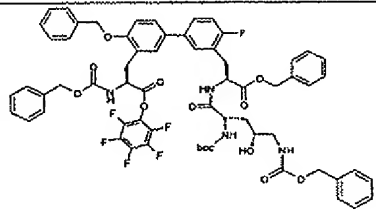
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.25$ min.

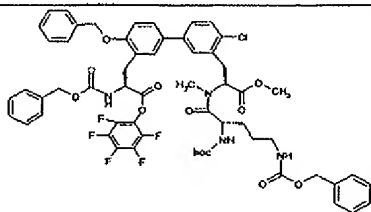
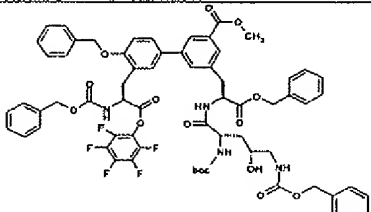
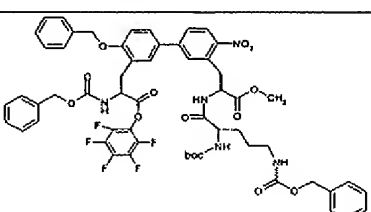
MS (EI): $m/z = 1160$ $[M+H]^+$

- 10 Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 21A, 21C bis 21N und 21P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
21A		21B aus Beispiel 20B	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.27$ min. MS (EI): $m/z = 1190$ $(M+H)^+$

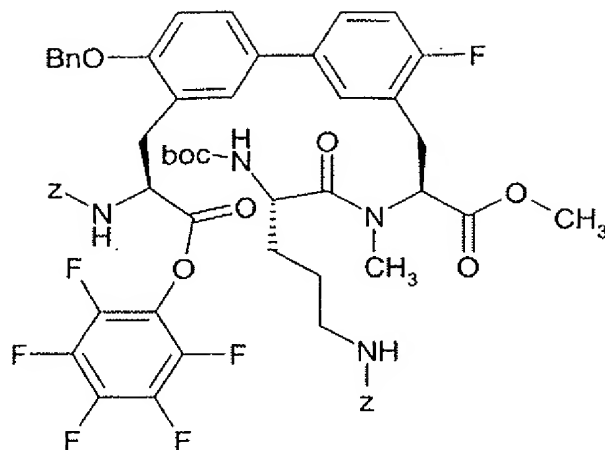
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
21C		21B aus Beispiel 20C	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.28$ min. MS (ES): $m/z = 1223$ (M+H) ⁺
21D		21B aus Beispiel 20D	LC-MS (Methode 8): $R_t = 4.72$ min. MS (ES): $m/z = 1189$ (M+H) ⁺
21E		21B aus Beispiel 20E	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.32$ min. MS (ES): $m/z = 1187$ (M+H) ⁺
21F		21B aus Beispiel 20F	LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.59$ min. MS (ES): $m/z = 1173$ (M+H) ⁺
21G		21B aus Beispiel 20G	

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
21H		21B aus Beispiel 20H	
21I		21B aus Beispiel 20I	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.39$ min. MS (ES): $m/z = 1234$ (M+H) ⁺
21J		21B aus Beispiel 20J	
21K		21B aus Beispiel 20K	
21L		21B aus Beispiel 20L	LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.42$ min. MS (EI): $m/z = 1207$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
21M		21B aus Beispiel 20M	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.45$ min. MS (ES): $m/z = 1145$ (M+H) ⁺
21N		21B aus Beispiel 20N	LC-MS (Methode 4): $R_t = 4.01$ min. MS (ES): $m/z = 1247$ (M+H) ⁺
21P		21B aus Beispiel 20P	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.37$ min. MS (ES): $m/z = 1142$ (M+H) ⁺

Beispiel 21O

Pentafluorphenyl-(2*S*)-3-(4-(benzyloxy)-3'-{((2*S*)-2-[{(2*R*)-5-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-2-[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]pentanoyl}(methyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl)-4'-fluorbi-
 5 phenyl-3-yl)-2-[[benzyloxy]carbonyl]amino}propanoat



0.89 g (Rohprodukt, ca. 0.922 mmol) (2*S*)-3-(4-(Benzyloxy)-3'-((2*S*)-2-[[{(2*R*)-5-[[{(benzyloxy)-carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl](methyl)amino]-3-methoxy-3-oxo-propyl)-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-2-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}propionsäure (Beispiel 20O) werden in 50 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei -25°C werden 0.85 g (4.61 mmol) Pentafluorphenol, 0.21 g (1.11 mmol) EDC und 45 mg (0.37 mmol) DMAP unter Argon hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

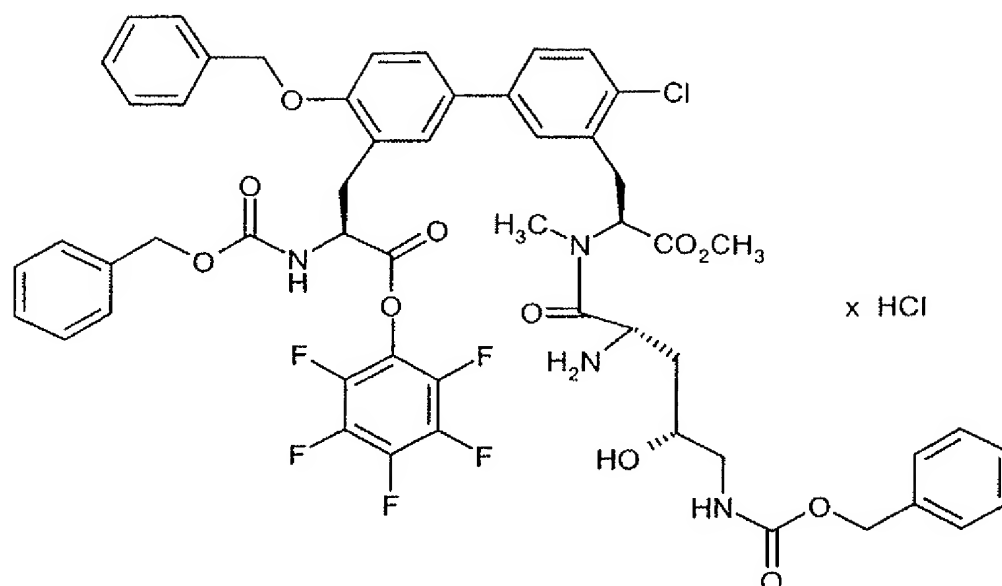
10 LC-MS (Methode 3); $R_t = 3.41$ min.

MS (EI); $m/z = 1130$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 22B

Methyl-(2*S*)-2-[[{(2*S*,4*S*)-2-amino-5-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-4-hydroxypentanoyl](methyl)-amino]-3-{4'-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[[{(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]-4-chlorbiphenyl-3-yl}propanoat-Hydrochlorid

15



219 mg (0.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21B werden in 2.3 ml Dioxan gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 6 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Man rührt 30 min bei dieser Temperatur, lässt die Temperatur auf RT ansteigen, rührt eine weitere Stunde und dampft dann alles im Vakuum zur Trockne ein. Nach Trocknen im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz erhält man das Produkt.

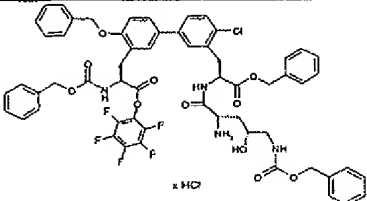
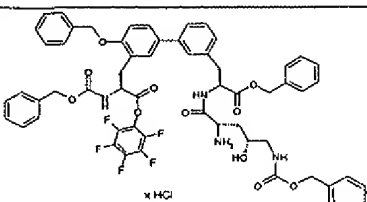
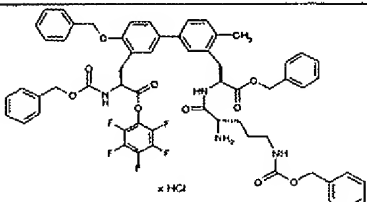
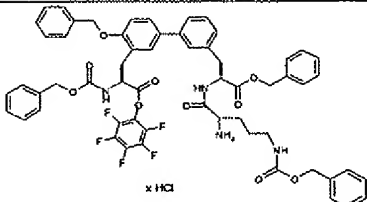
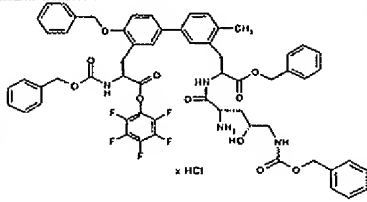
Ausbeute: 207 mg (quantitativ)

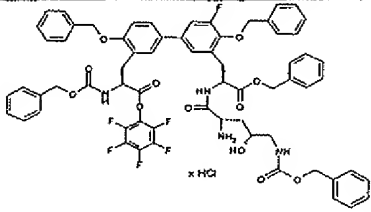
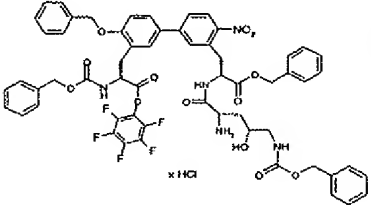
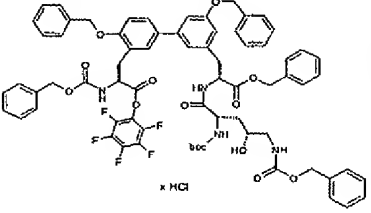
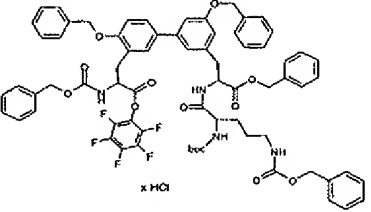
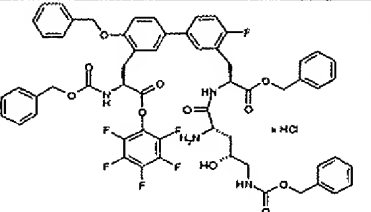
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.25$ min.

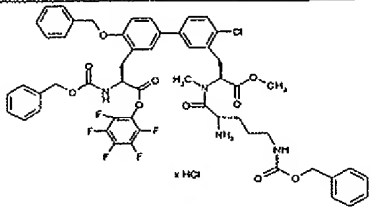
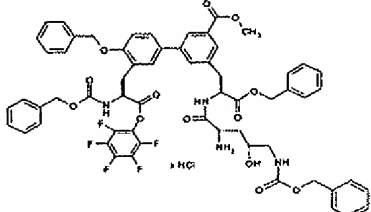
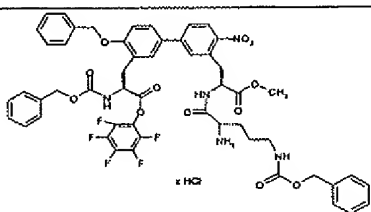
MS (EI): $m/z = 1060$ (M-HCl+H)⁺

- 10 Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 22A, 22C bis 22N und 22P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
22A		22B aus Beispiel 21A	LC-MS (Methode 6): $R_t = 0.35$ min. MS (EI): $m/z = 1090$ (M-HCl+H) ⁺

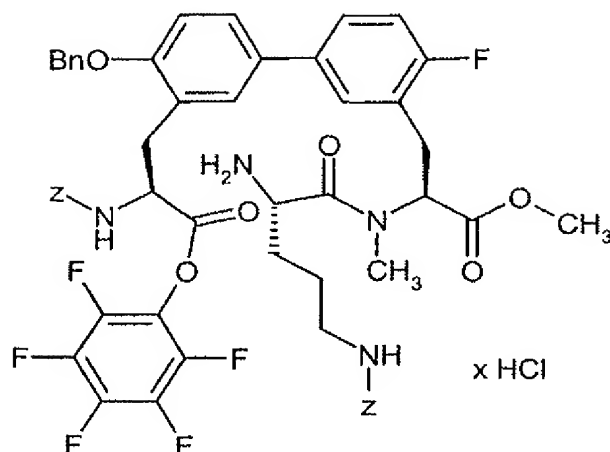
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
22C		22B aus Beispiel 21C	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.54$ min. MS (ES): $m/z = 1123$ (M-HCl+H) ⁺
22D		22B aus Beispiel 21D	LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.45$ min. MS (ES): $m/z = 1189$ (M-HCl+H) ⁺
22E		22B aus Beispiel 21E	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.32$ min. MS (ES): $m/z = 1087$ (M-HCl+H) ⁺
22F		22B aus Beispiel 21F	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.51$ min. MS (ES): $m/z = 1073$ (M-HCl+H) ⁺
22G		22B aus Beispiel 21G	LCMS (Methode 5): $R_t = 2.60$ min. MS (ES): $m/z = 1104$ (M-HCl+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
22H		22B aus Beispiel 21H	
22I		22B aus Beispiel 21I	LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.46$ min. MS (ES): $m/z = 1134$ ($M-HCl+H$) ⁺
22J		22B aus Beispiel 21J	
22K		22B aus Beispiel 21K	
22L		22B aus Beispiel 21L	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.40$ min. MS (EI): $m/z = 1107$ ($M-HCl+H$) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
22M		22B aus Beispiel 21M	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.99$ min. MS (ES): $m/z = 1045$ ($M-HCl+H$) ⁺
22N		22B aus Beispiel 21N	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.53$ min. MS (ES): $m/z = 1147$ ($M-HCl+H$) ⁺
22P		22B aus Beispiel 21P	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.77$ min. MS (ES): $m/z = 1042$ ($M-HCl+H$) ⁺

Beispiel 22O

Methyl-(2*S*)-2-(((2*R*)-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pentanoyl)-(methyl)amino)-3-{4'-(benzyloxy)-3'-((2*S*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl)-4-fluorbiphenyl-3-yl}propanoat-Hydrochlorid



Zu einer Lösung von 1.038 g (Rohprodukt, ca. 0.92 mmol) Pentafluorphenyl-(2*S*)-3-(4-(benzyloxy)-3'-{(2*S*)-2-[(2*R*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-pentanoyl}(methyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl)-4'-fluorbiphenyl-3-yl)-2-[(benzyloxy)-carbonyl]amino}propanoat (Beispiel 21O) in 19 ml wasserfreiem Dioxan werden bei 0°C 37 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

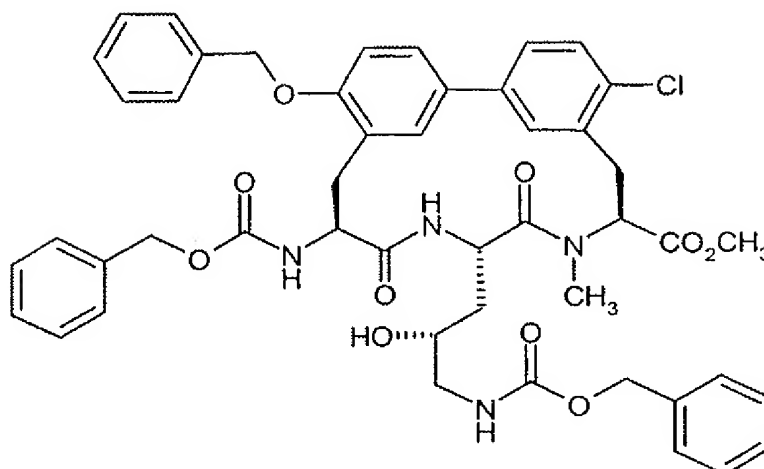
Ausbeute: quant.

10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.54 \text{ min.}$

MS (EI): $m/z = 1029 \text{ (M+H)}^+$.

Beispiel 23B

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-11-((2*R*)-3-[(benzyloxy)-carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-chlor-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20,2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



- 207 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22B werden in 250 ml abs. Chloroform gelöst und unter kräftigem Rühren tropfenweise in 20 min mit 1.8 ml (1.3 g, 12.9 mmol) Triethylamin in 30 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nachtiterrühren und dampft alles im Vakuum ein (Badtemperatur $\leq 40^{\circ}\text{C}$). Der Rückstand wird über präparative HPLC getrennt (Acetonitril / Wasser).

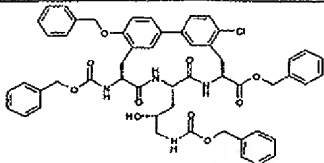
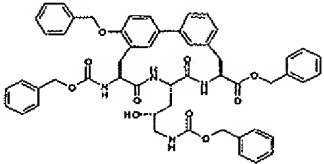
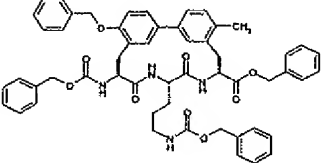
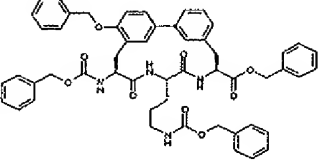
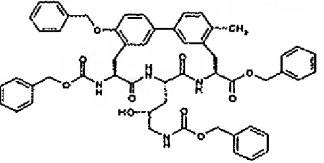
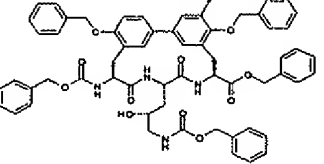
Ausbeute: 77 mg (46% d.Th.)

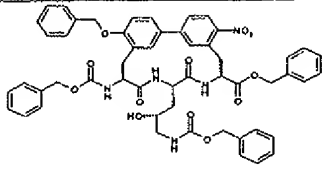
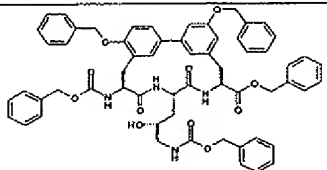
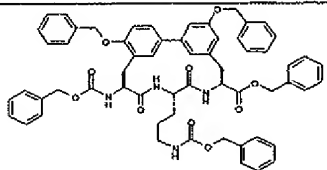
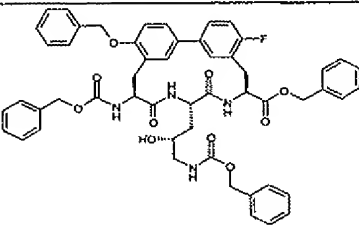
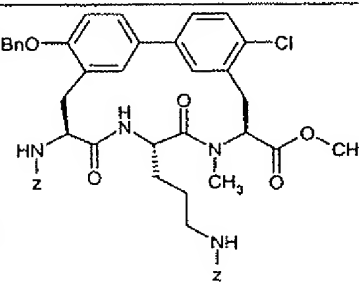
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.96$ min.

MS (EI): $m/z = 876$ ($M+H$)⁺

- 10 Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 23A, 23C bis 23N und 23P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
23A		23B aus Beispiel 22A	LC-MS (Methode 8): $R_t = 4.35$ min. MS (EI): $m/z = 906$ ($M+H$) ⁺

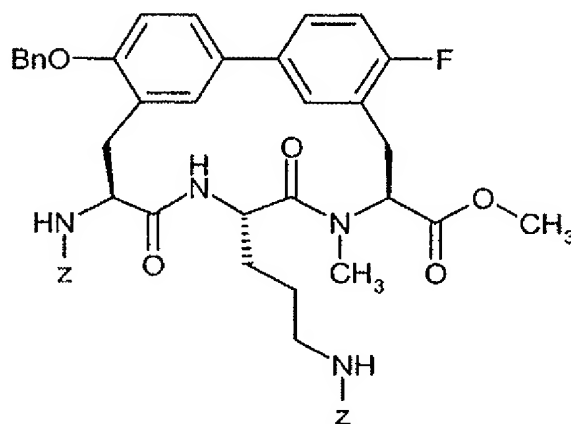
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
23C		23B aus Beispiel 22C	LC-MS (Methode 8): $R_t = 4.03$ min. MS (EI): $m/z = 939$ (M+H) ⁺
23D		23B aus Beispiel 22D	LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.85$ min. MS (EI): $m/z = 905$ (M+H) ⁺
23E		23B aus Beispiel 22E	LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.23$ min. MS (EI): $m/z = 903$ (M+H) ⁺
23F		23B aus Beispiel 22F	LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.51$ min. MS (EI): $m/z = 889$ (M+H) ⁺
23G		23B aus Beispiel 22G	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.96$ min. MS (EI): $m/z = 919$ (M+H) ⁺
23H		23B aus Beispiel 22H	LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.80$ min. MS (EI): $m/z = 1029$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
23I		23B aus Beispiel 22I	LC-MS (Methode 7): $R_t = 0.99$ min. MS (EI): $m/z = 950$ (M+H) ⁺
23J		23B aus Beispiel 22J	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.18$ min. MS (EI): $m/z = 1011$ (M+H) ⁺
23K		23B aus Beispiel 22K	LC-MS (Methode 14): $R_t = 4.22$ min. MS (EI): $m/z = 995$ (M+H) ⁺
23L		23B aus Beispiel 22L	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.05$ min. MS (EI): $m/z = 923$ (M+H) ⁺
23M		23B aus Beispiel 22M	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.26$ min. MS (ES): $m/z = 861$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
23N		23B aus Beispiel 22N	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.86$ min. MS (ES): $m/z = 963$ ($M+H$) ⁺
23P		23B aus Beispiel 22P	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.84$ min. MS (ES): $m/z = 858$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 23O

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



777 mg (Rohprodukt, ca. 0.92 mmol) Methyl-(2*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]-amino]pentanoyl](methyl)amino]-3-{4'-(benzyloxy)-3'-[(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-

- oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]-4-fluorbiphenyl-3-yl}propanoat-Hydrochlorid (Beispiel 22O) werden in 1.4 l Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit 14 ml Triethylamin versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird mit Wasser versetzt, und durch Zugabe von 0.1N
- 5 Natronlauge wird auf pH 10 gestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt.

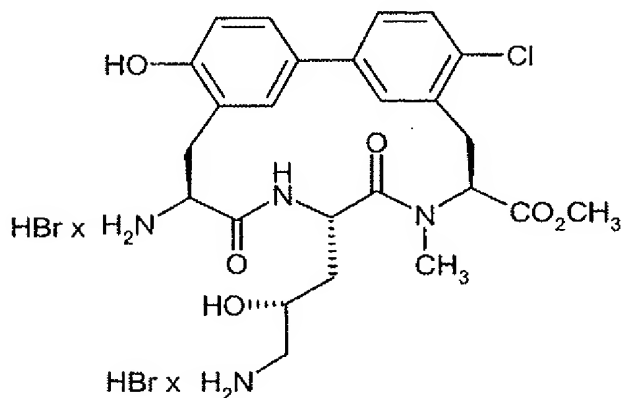
Ausbeute: 450 mg (57 % d. Th., über vier Stufen ausgehend von Beispiel 19O).

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.15$ min.

MS (EI): $m/z = 845$ ($M+H$)⁺.

10 Beispiel 24B

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5-chlor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat-Dihydrobromid



- 15 73 mg (0.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23B werden 15 min bei RT mit 2 ml Eisessig / Bromwasserstoff (33%ig) gerührt. Anschließend dampft man alles vorsichtig (Badtemperatur max. 40°C) zur Trockne ein, nimmt mit 3 ml Toluol auf, dampft zur Trockne ein und wiederholt diese Prozedur noch einmal. Man trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

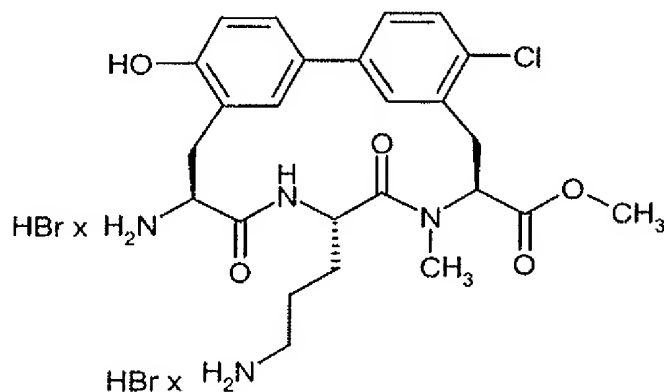
Ausbeute: 69 mg eines Gemisches aus 58% Produkt und 19% des O-Acetyl-Produktes

- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.36$ min. (Produkt) bzw. 1.44 min. (O-Acetyl-Produkt)

MS (EI): $m/z = 518$ ($M-2HBr+H$)⁺ bzw. 560 ($MOAc-2HBr+H$)⁺

Beispiel 24M

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-5-chlor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat-Dihydrobromid



- 5 200 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23M werden 45 min bei RT mit 2 ml Eisessig / Bromwasserstoff (33%ig) gerührt. Anschließend dampft man alles vorsichtig (Badtemperatur max. 40°C) zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

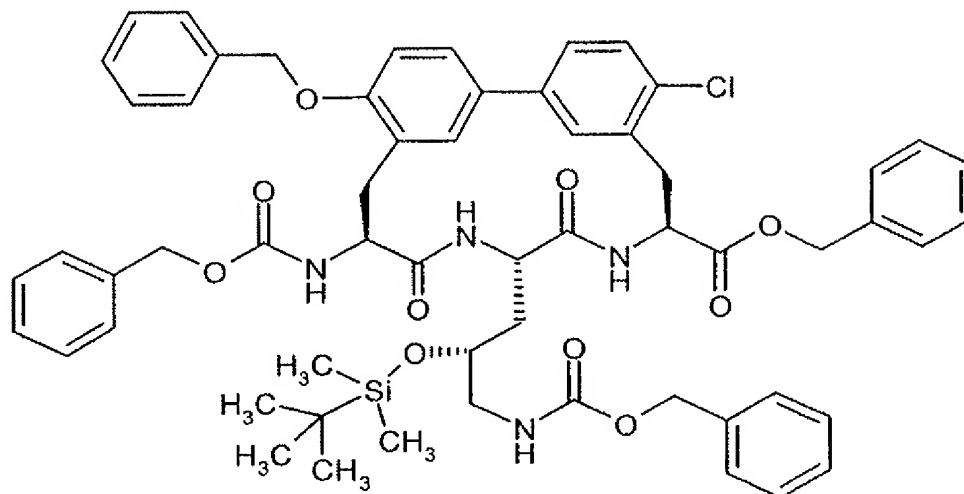
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.76$ min

- 10 MS (EI): $m/z = 503$ ($M-2HBr+H$)⁺

Beispiel 25C

Benzyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-5-chlor-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



200 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23C werden in 27 ml absolutem DMF gelöst und bei 0°C mit 230 mg (0.85 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester, 0.12 ml (0.85 mmol) Triethylamin und 30 mg (0.21 mmol) DMAP versetzt. Es wird 1 Tag bei RT gerührt.

5 Im Vakuum wird vorsichtig auf ein Volumen von 1 ml eingengt. Nach Zugabe von 20 ml Methylenchlorid wäscht man die organische Phase vorsichtig mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml Wasser. Die organische Phase wird zur Trockne eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 220 mg (99% d. Th.)

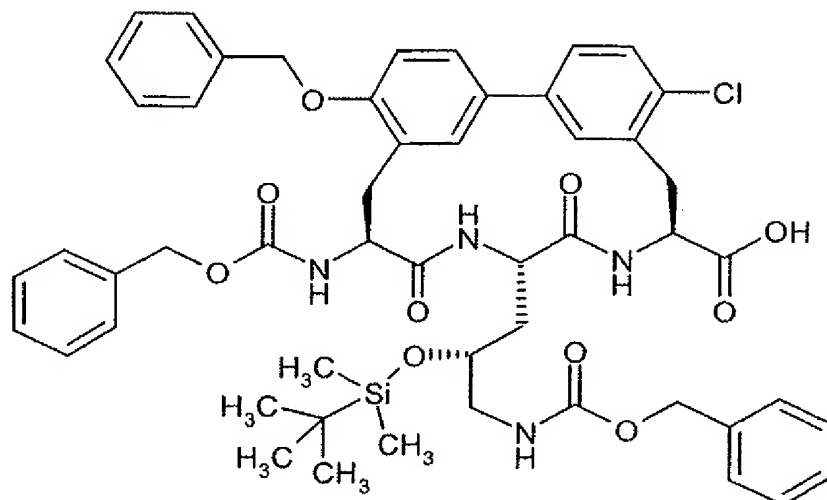
10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.55$ min.

MS (EI): $m/z = 1053$ ($M+H$)⁺

Beispiel 26C1

(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-5-chlor-10,13-dioxo-9,12-

15 diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



220 mg (0.21 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25C werden in 11 ml THF gelöst und mit je 3 ml Wasser und Methanol versetzt. Nach Zugabe von 10.2 mg (0.43 mmol) Lithiumhydroxid wird 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet.

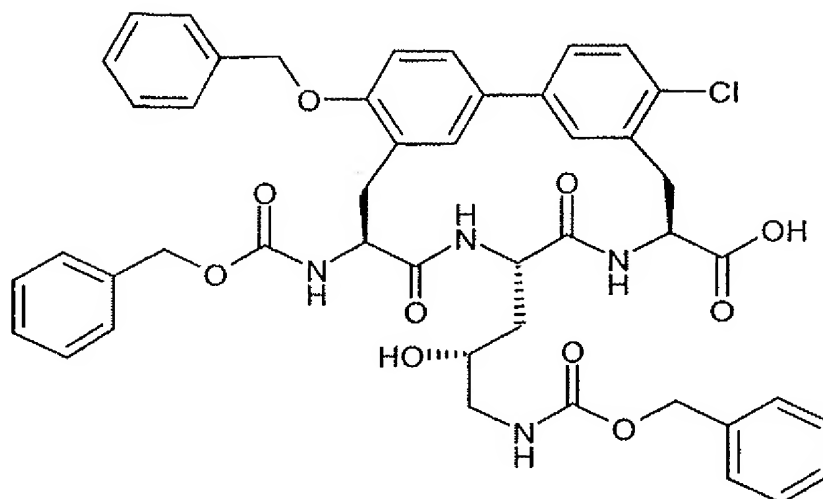
Ausbeute: 200 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.18$ min.

MS (EI): $m/z = 963$ ($M+H$)⁺

Beispiel 26C2

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-[(2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]-5-chlor-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



Die Herstellung folgt analog zu Beispiel 26C1 aus 169 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23C und 7.7 mg (0.32 mmol) Lithiumhydroxid in 12 ml THF:Methanol:Wasser 4:1:1.

Ausbeute: 135 mg (99% d. Th.)

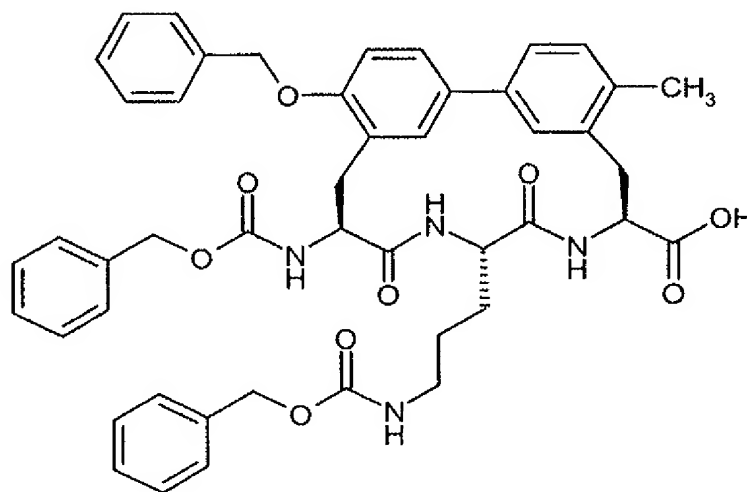
5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.85$ min.

MS (EI): $m/z = 849$ ($M+H$)⁺

Beispiel 26E

(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-{{{(benzyloxy)carbonyl}amino}-11-(3-{{{(benzyloxy)carbonyl}amino}propyl)-5-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

10 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



0.21 g (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23E werden bei RT in einer Mischung aus THF:Methanol:Wasser (28 ml, 4:1:2) suspendiert und mit 11.0 mg (0.47 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Nach 12 h bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Wasser suspendiert. Man stellt mit 1N Salzsäure auf pH = 3 ein, wodurch das Produkt in kristalliner Form ausfällt. Das Produkt wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

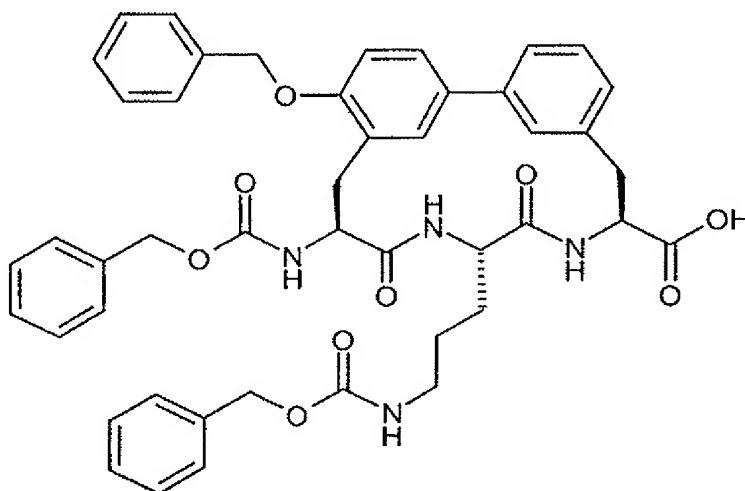
Ausbeute: 179 mg (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.70$ min.

MS (EI): $m/z = 813$ $[M+H]^+$

Beispiel 26F1

- 10 (8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



- Die Herstellung folgt analog zu Beispiel 26E aus 250 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23F und 13.5 mg (0.56 mmol) Lithiumhydroxid in THF:Methanol:Wasser.

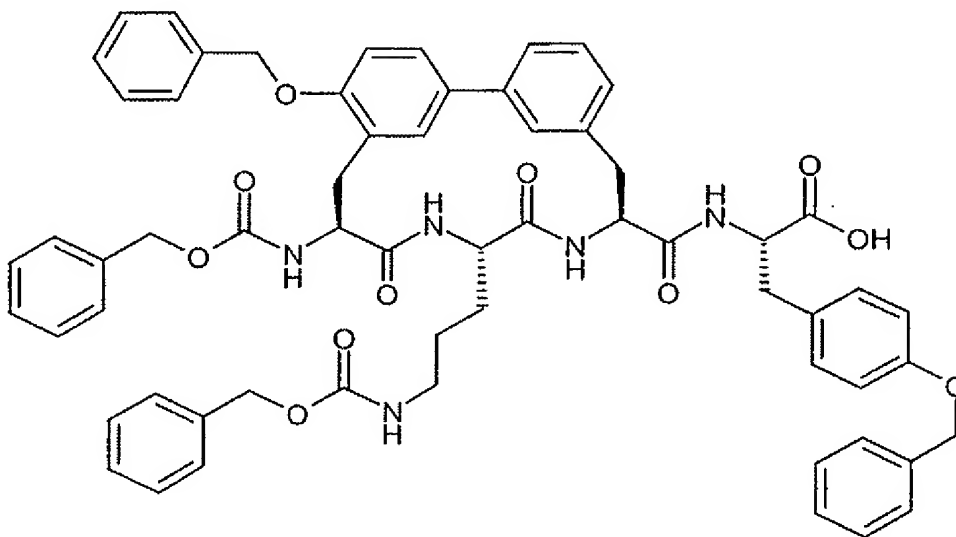
Ausbeute: 194 mg (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.61$ min.

MS (EI): $m/z = 799$ $(M+H)^+$

Beispiel 26F2

O-Benzyl-*N*-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl]-*L*-tyrosin



5

Die Herstellung folgt analog zu Beispiel 26F1 aus 58 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27F3 und 2.4 mg (0.1 mmol) Lithiumhydroxid in 12 ml THF:Methanol:Wasser 4:1:1.

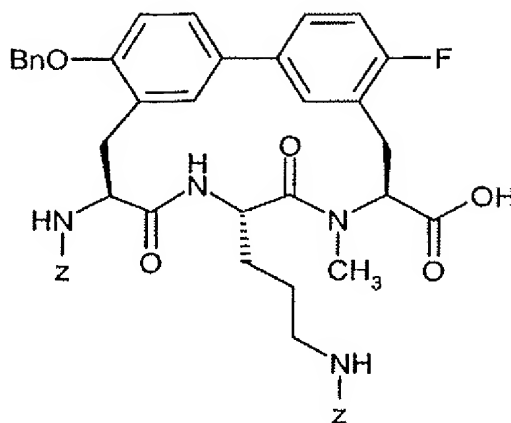
Ausbeute: 53 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.86$ min.

10 MS (EI): $m/z = 1052$ ($M+H$)⁺

Beispiel 26O

(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



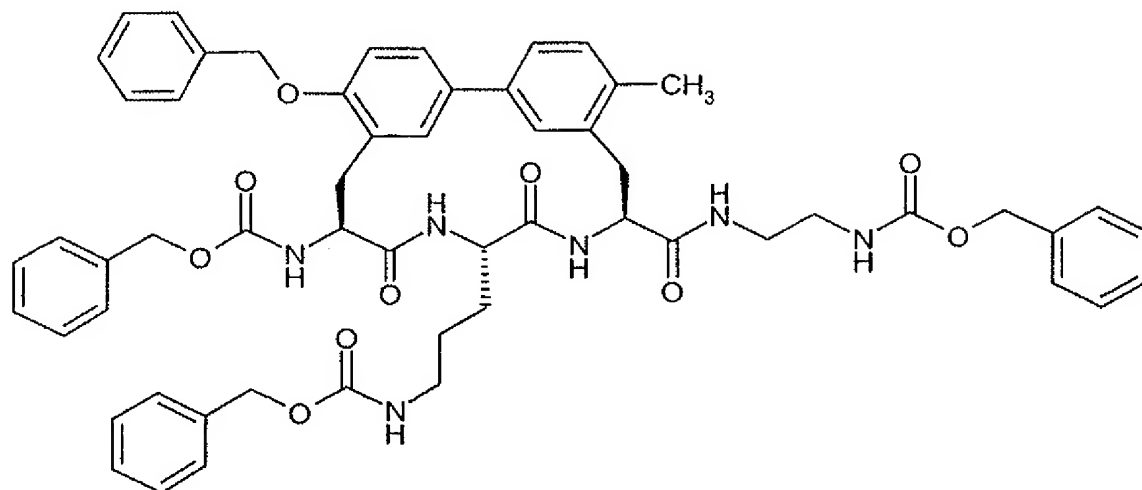
- Zu einer Suspension aus 280 mg (0.331 mmol) Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino}propyl]-5-fluor-9-methyl-
 10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat
 5 (Beispiel 23O) in 125 ml Dioxan/Wasser (4:1) wird 6.6 ml (0.66 mmol) einer 0.1N wässrigen Li-
 thiumhydroxidlösung bei 0 °C hinzugegeben. Es wird 12 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 0.1N
 Salzsäure wird auf pH 2 gestellt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und im
 Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.75$ min.

- 10 MS (EI): $m/z = 831$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 27E

Benzyl- {3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14- {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-8- {[(2- {[(benzyloxy)-
 carbonyl]amino}ethyl)amino]carbonyl}-5-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl} carbamat



25 mg (0.030 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26E werden bei RT unter Argon in DMF (2.0 ml) suspendiert und mit 18.0 mg (0.090 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate, 8 mg (0.06 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 23 mg (0.060 mmol) HATU versetzt. Nach 12 h bei Raumtemperatur wird erneut mit 18.0 mg (0.090 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate, 8 mg (0.06 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 23 mg (0.060 mmol) HATU versetzt und 4 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 50 ml Wasser, wodurch das Produkt in kristalliner Form ausfällt. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 50 ml Acetonitril:Methanol ausgerührt. Man trocknet im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz.

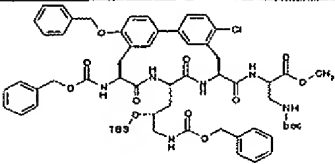
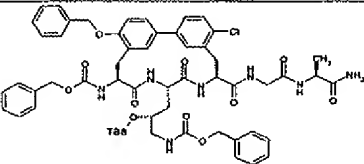
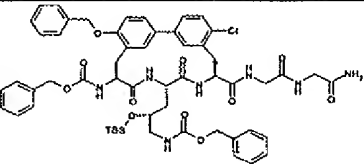
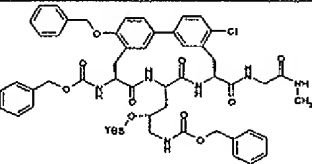
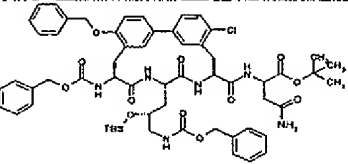
10 Ausbeute: 19 mg (62% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.90$ min.

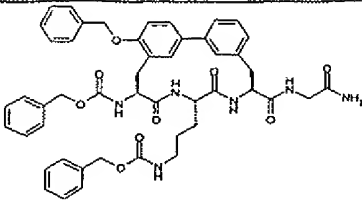
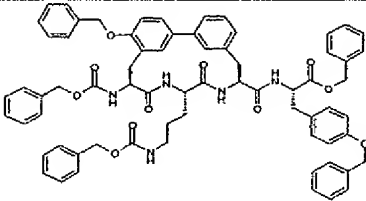
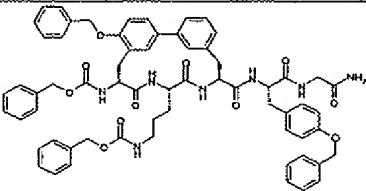
MS (EI): $m/z = 989$ $[M+H]^+$

Analog zu obiger Vorschrift werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 27C1 bis 27C10 und 27F1 bis 27F4 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
27C1		27E aus Beispiel 26C1 und Glycinamid	LC-MS (Methode 16): $R_t = 2.21$ min. MS (EI): $m/z = 1019$ $(M+H)^+$

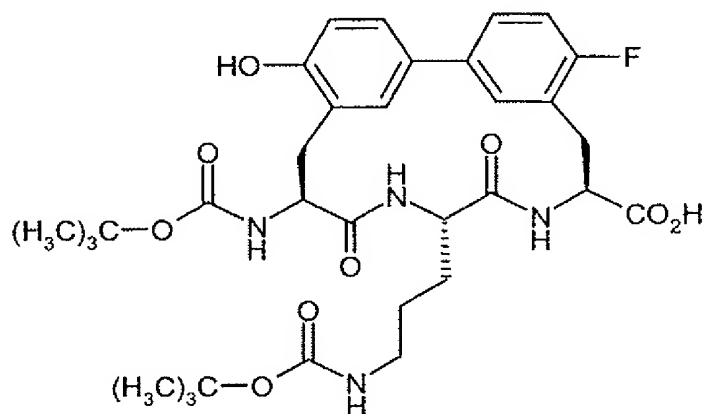
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
27C2		27E aus Beispiel 26C1 und Methyl-3-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-amino]- <i>L</i> -alaninat	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.28$ min. MS (EI): $m/z = 1163$ ($M+H$) ⁺
27C3		27E aus Beispiel 26C1 und Glycyl- <i>L</i> -alaninamid	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.01$ min. MS (EI): $m/z = 1090$ ($M+H$) ⁺
27C4		27E aus Beispiel 26C1 und Glycylglycinamid	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.97$ min. MS (EI): $m/z = 1076$ ($M+H$) ⁺
27C5		27E aus Beispiel 26C1 und <i>N</i> ¹ -Methylglycinamide	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.12$ min. MS (EI): $m/z = 1033$ ($M+H$) ⁺
27C6		27E aus Beispiel 26C1 und <i>tert</i> -Butyl- <i>L</i> -asparaginat	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.35$ min. MS (EI): $m/z = 1133$ ($M+H$) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
27C7		27E aus Beispiel 26C1 und Methyl-L-histidinat	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.94$ min. MS (EI): $m/z = 1114 (M+H)^+$
27C8		27E aus Beispiel 26C1 und Benzyl-L-serinat	LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.28$ min. MS (EI): $m/z = 1140 (M+H)^+$
27C9		27E aus Beispiel 26C2 und L-Aspartamid	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.61$ min. MS (EI): $m/z = 962 (M+H)^+$
27C10		27E aus Beispiel 26C2 und Methyl-D-alanyl-D-alanyl	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.89$ min. MS (EI): $m/z = 1005 (M+H)^+$
27C11		27E aus Beispiel 26C1 und tert.-Butyl-(2-aminoethyl)-carbam	LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.43$ min. MS (EI): $m/z = 1105 (M+H)^+$
27F1		27E aus Beispiel 26F und Ammoniak	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.55$ min. MS (EI): $m/z = 798 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
27F2		27E aus Beispiel 26F und Glycinamid	LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.47$ min. MS (EI): $m/z = 855 (M+H)^+$
27F3		27E aus Beispiel 26F1 und Benzyl-O-benzyl-L-tyrosinat	LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.14$ min. MS (EI): $m/z = 1142 (M+H)^+$
27F4		27E aus Beispiel 26F2 und Glycinamid	LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.00$ min. MS (EI): $m/z = 1109 (M+H)^+$

Beispiel 28A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5-fluor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



5

33 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 0.28 ml 0.1N Natronlauge gelöst, unter Rühren mit 40.7 mg (0.19 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt und über Nacht gerührt. Mit 0.1N Salzsäure stellt man pH 4 ein und schüttelt zweimal mit Essigsäureethylester aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

10

Ausbeute: 33 mg (77% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.24$ min.

MS (EI): $m/z = 658$ ($M+H$)⁺

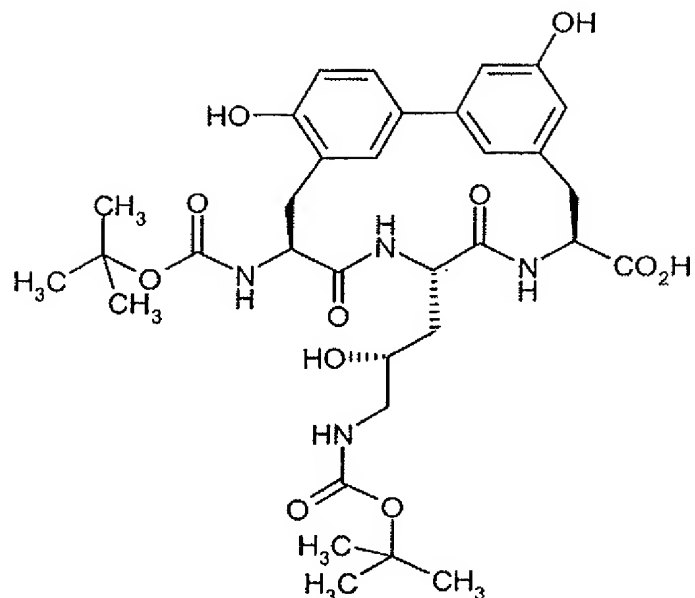
Es ist ein Produktgemisch aus Zielverbindung und den entsprechenden Phenylcarbonaten ($m/z = 757$ bzw $m/z = 857$) entstanden, welches ohne weitere Auftrennung für Folgeumsetzungen verwendet wird.

15

Beispiel 28J

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

20



17 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34 werden in 1.0 ml Methanol:Wasser (9:1) vorgelegt, mit 1.0 ml einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit 27.5 mg (0.12 mmol) Di-*tert*-butylcarbonat in 0.15 ml Methanol:Wasser (9:1) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedunstet, mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase durch Zugabe von 0.1N Salzsäure auf pH = 4 gestellt und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft.

10 Ausbeute: 21 mg (quantitativ),

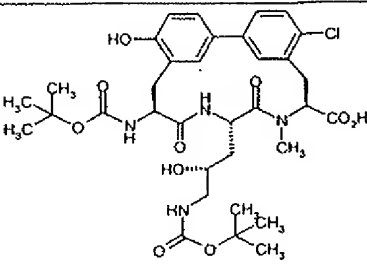
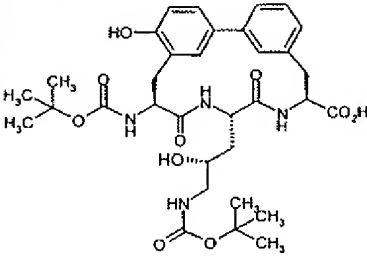
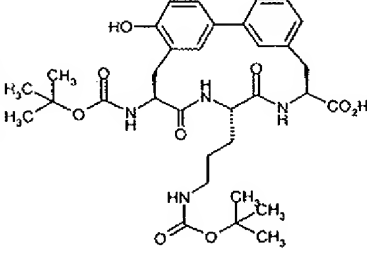
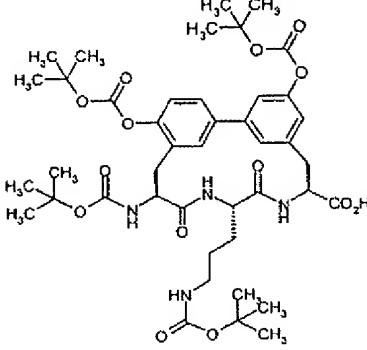
LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.44$ min.

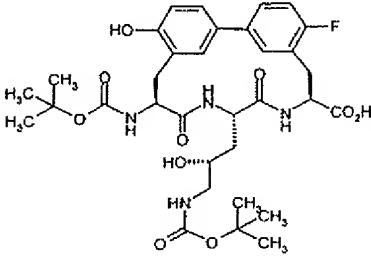
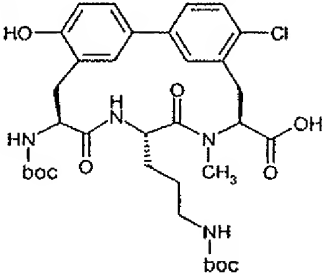
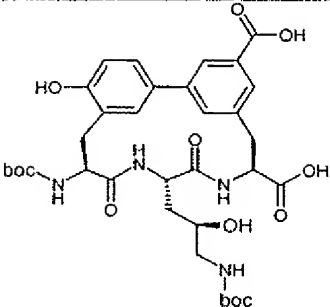
MS (EI): $m/z = 673$ ($M+H$)⁺

Es ist ein Produktgemisch aus Zielverbindung und den entsprechenden Phenylcarbonaten ($m/z = 772$ bzw $m/z = 872$) entstanden, welches ohne weitere Auftrennung für Folgeumsetzungen verwendet wird.

15

Analog zu den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 28B, 28D und 28K bis 28N aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

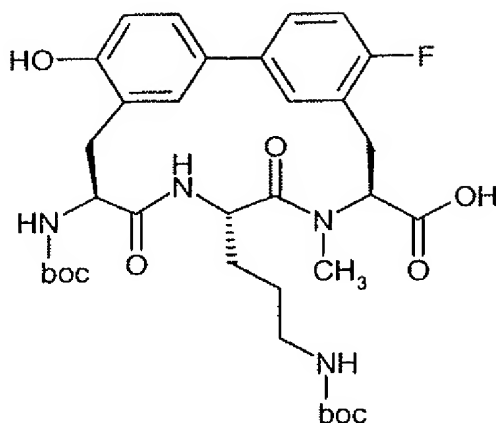
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
28B		28A aus Beispiel 4	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.08$ min. MS (EI): $m/z = 704$ ($M+H$) ⁺
28D		28J aus Beispiel 25	
28F		28A aus Beispiel 35	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.19$ min. MS (EI): $m/z = 640$ ($M+H$) ⁺
28K	 <p>Bis-phenylcarbonat als Hauptverbindung</p>	28J aus Beispiel 2	LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.33$ min. MS (EI): $m/z = 857$ ($M+H$) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
28L		28A aus Beispiel 3	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.20$ min. MS (EI): $m/z = 675$ (M+H) ⁺
28M		28O aus Beispiel 24M	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.39$ min. MS (ES): $m/z = 689$ (M+H) ⁺
28N		28O aus Beispiel 31N	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.89$ min. MS (ES): $m/z = 701$ (M+H) ⁺

Beispiel 28O

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5-fluor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18- hexaen-8-carbonsäure



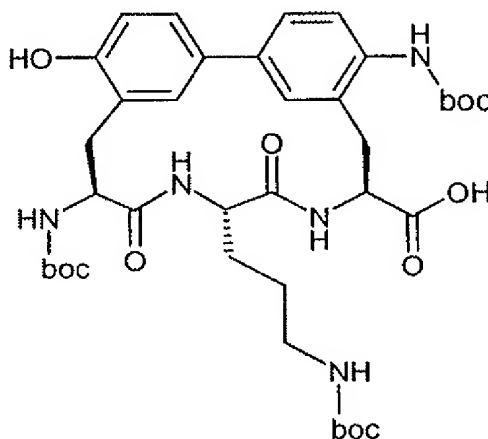
180 mg (0.330 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5-fluor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid (Beispiel 40) werden in 1.6 ml (1.6 mmol) 1N Natronlauge und 2 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 216 mg (0.99 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 1 ml Methanol, versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt. Durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure wird auf pH = 3 gestellt. Man extrahiert die wässrige Phase mit Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

10 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.11$ min.

MS (EI): $m/z = 673$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 28P1

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,14-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



- 170 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31P werden in 1.29 ml (1.29 mmol) 1N Natronlauge und 0.85 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 170 mg (0.78 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 0.3 ml Methanol, versetzt. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt, danach nochmals mit 170 mg (0.78 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 1.29 ml (1.29 mmol) 1N Natronlauge versetzt und weitere 2 h bei RT gerührt. Durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure wird auf pH = 3 gestellt, wobei ein Niederschlag entsteht. Man extrahiert zunächst mit Essigsäureethylester, und trennt die organische Phase ab. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt. Die verbleibende wässrige Phase wird filtriert und der Rückstand im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (siehe Beispiel 28P2).

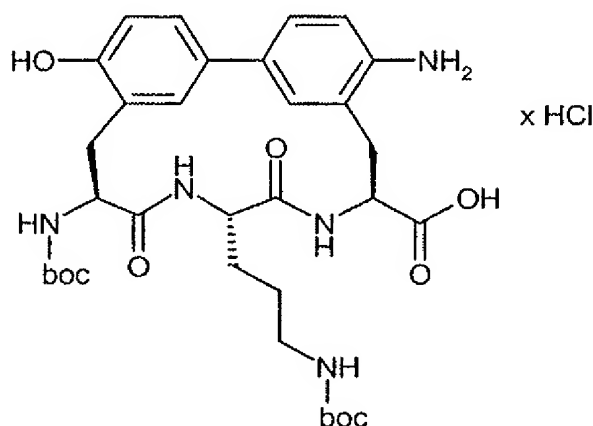
Ausbeute: 140 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.32$ min.

MS (ES): $m/z = 756$ ($M+H$)⁺

Beispiel 28P2

- 15 (8*S*,11*S*,14*S*)-5-Amino-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Hydrochlorid



Beispiel 28P2 entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung von Beispiel 28P1.

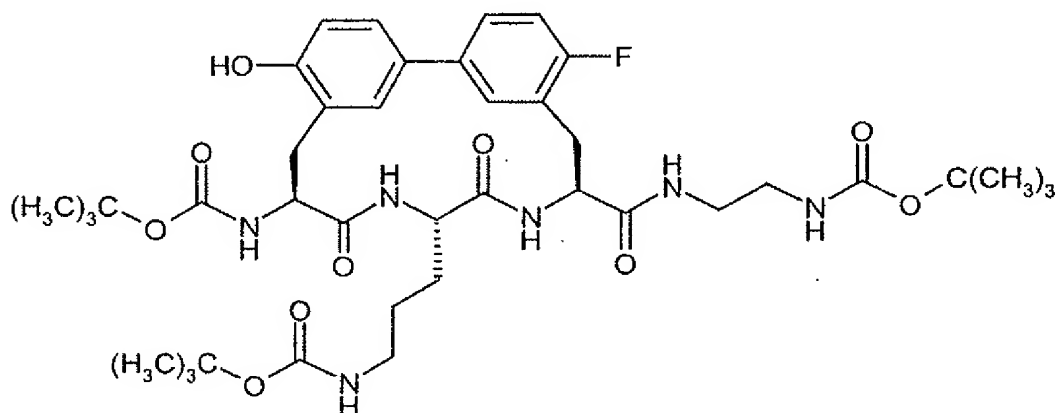
- 20 Ausbeute: 20 mg (12% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.67$ min.

MS (ES): $m/z = 656$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 29A1

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)carbonyl]-5-fluor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl)propyl}carbamate



5

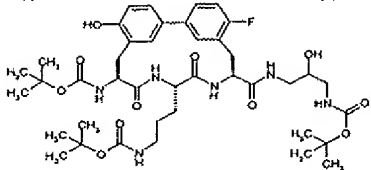
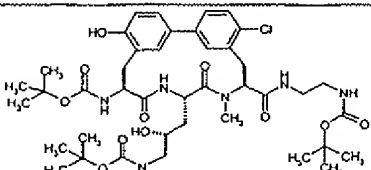
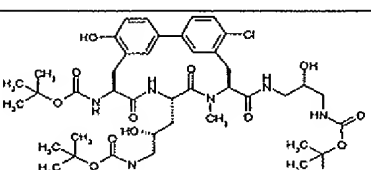
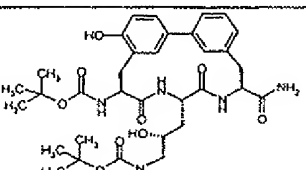
15 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 4.38 mg (0.03 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)-carbamate werden in 1 ml abs. DMF gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 10.4 mg (0.03 mmol) HATU und 3.4 mg (0.03 mmol) Hünig-Base versetzt. Man rührt 30 min bei 0°C, lässt die Temperatur dann auf RT ansteigen, versetzt mit weiteren 6.8 mg (0.05 mmol) Hünig-Base und lässt über Nacht nachreagieren. Es wird alles im Vakuum zur Trockne eindampft und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Acetonitril / Wasser) getrennt.

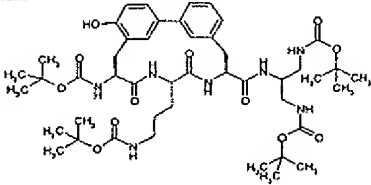
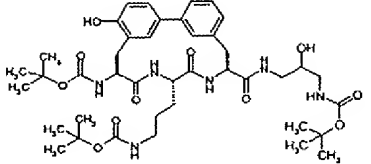
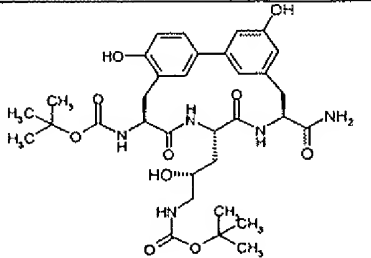
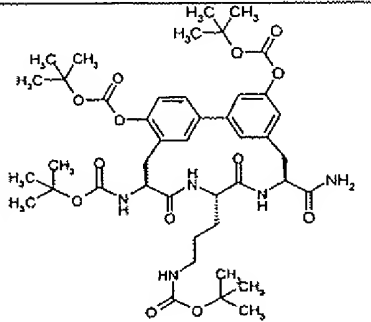
Ausbeute: 6.5 mg (36% d.Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.48$ min.

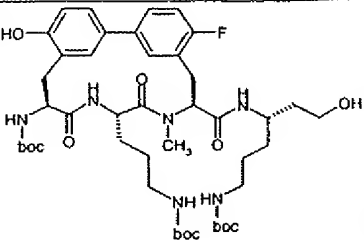
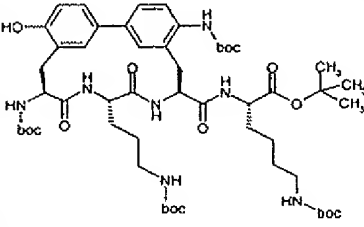
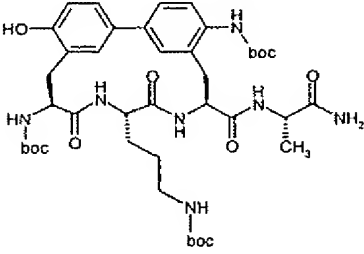
MS (EI): $m/z = 800$ ($M+H$)⁺

15 Analog den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 29A2, 29B1, 29B2, 29D, 29F1, 29F2, 29J, 29K, 29L, 29F4, 29M1, 29M2, 29N, 29O1, 29P1 und 29P2 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
29A2		29A1 aus Beispiel 28A und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbamate	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.39$ min. MS (EI): $m/z = 830 (M+H)^+$
29B1		29A1 aus Beispiel 28B und <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)-carbamate	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.41$ min. MS (EI): $m/z = 846 ([M+H]^+)$
29B2		29A1 aus Beispiel 28B und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbamate	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.30$ min. MS (EI): $m/z = 876 [M+H]^+$
29D		29A1 aus Beispiel 28D und Ammoniak	LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.65$ min. MS (EI): $m/z = 656 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
29F1		29A1 aus Beispiel 28F und di- <i>tert</i> -Butyl- (2-aminopropan-1,3- diyl)-biscarbamat Darstellung siehe <i>Tetrahedron</i> , 1995, 51, 2875-94.	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.63$ min. MS (EI): $m/z = 912 (M+H)^+$
29F2		29A1 aus Beispiel 28F und <i>tert</i> -Butyl-(3- amino-2- hydroxypropyl)- carbamat	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.17$ min. MS (EI): $m/z = 813 (M+H)^+$
29J		29A1 aus Beispiel 28J und Ammoniak	LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.40$ min. MS (EI): $m/z = 672 (M+H)^+$
29K		29A1 aus Beispiel 28K und Ammoniak	LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.58$ min. MS (EI): $m/z = 856 (M+H)^+$

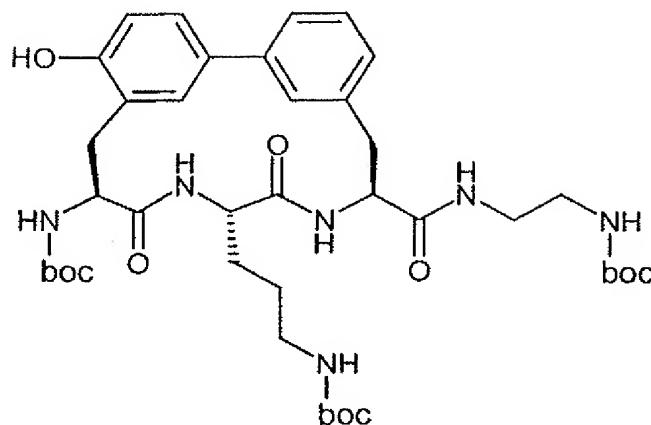
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
29L		29A1 aus Beispiel 28L und <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)- carbamat	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.23$ min. MS (EI): $m/z = 817 (M+H)^+$
29F4		29F3 aus Beispiel 28F und Beispiel Z5	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.37$ min. MS (EI): $m/z = 841 (M+H)^+$
29M1		29F3 aus Beispiel 28M und Beispiel Z11	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.33$ min. MS (EI): $m/z = 861 (M+H)^+$
29M2		29F3 aus Beispiel 28M und Beispiel Z9	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.91$ min. MS (EI): $m/z = 988 (M+H)^+$
29N		29F3 aus Beispiel 28N und 2 eq <i>tert</i> -Butyl- (2-aminoethyl)- carbamat	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.35$ min. MS (ES): $m/z = 985 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
29O1		29F3 aus Beispiel 28O und Beispiel Z3	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.49$ min. MS (EI): $m/z = 887 (M+H)^+$
29P1		29F3 aus Beispiel 28P und <i>tert</i> -Butyl- N^6 -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysina	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.91$ min. MS (EI): $m/z = 1040 (M+H)^+$
29P2		29F3 aus Beispiel 28P und <i>L</i> -Alaninamid	LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.49$ min. MS (EI): $m/z = 826 (M+H)^+$

Beispiel 29F3

tert-Butyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-8-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-ethyl)amino)carbonyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatrienyl]propyl}carbamate

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl}propyl}carbamate



- Unter Argon werden 24 mg (0.037 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28F und 7.8 mg (0.048 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 1 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 9.2 mg (0.048 mmol) EDC und 1.5 mg (0.011 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

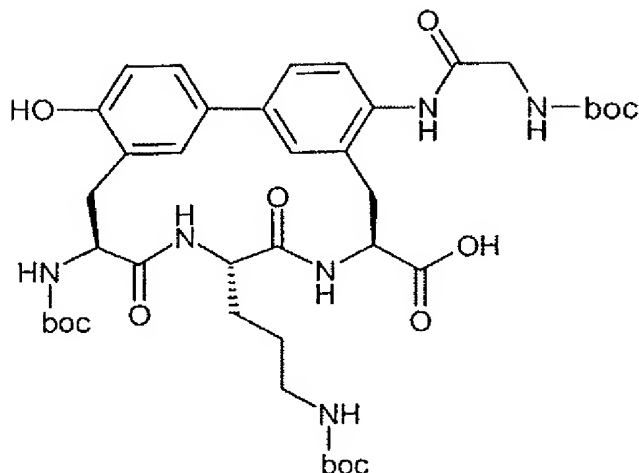
Ausbeute: 18 mg (63% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.41$ min.

- 10 MS (EI): $m/z = 783$ ($M+H$)⁺

Beispiel 29P3

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5-{[N-(*tert*-butoxycarbonyl)glycyl]amino}-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



Unter Argon werden 4.4 mg (0.025 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)glycin in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 5.3 mg (0.027 mmol) EDC und 1.0 mg (0.007 mmol) HOBT zugegeben. Anschließend werden 20 mg (0.032 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28P2 zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand chromatographisch an Sephadex-LH20 gereinigt (Laufmittel: Methanol / Essigsäure (0.25%)).

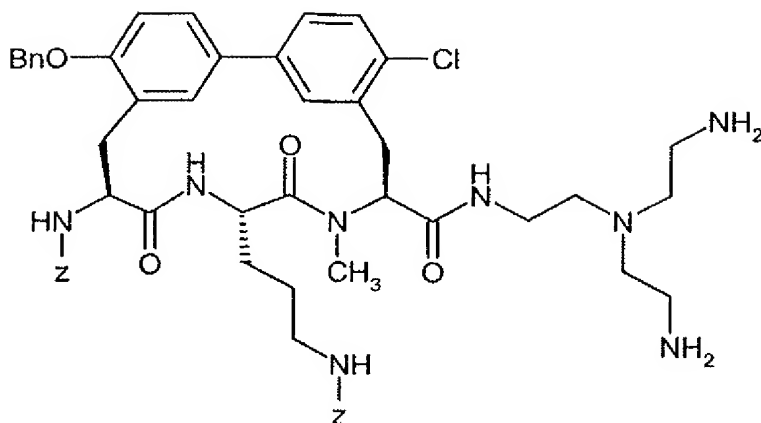
Ausbeute: 8.8 mg (44% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.17$ min.

10 MS (EI): $m/z = 813$ ($M+H$)⁺

Beispiel 30M1

Benzyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino}-8-[(2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethyl)amino]carbonyl]-5-chlor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl]carbamate



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.036 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23M in 0.25 ml N,N-Bis(2-aminoethyl)ethan-1,2-diamin werden 0.76 mg (0.012 mmol) Kaliumcyanid hinzugegeben. Es wird 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird
5 abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

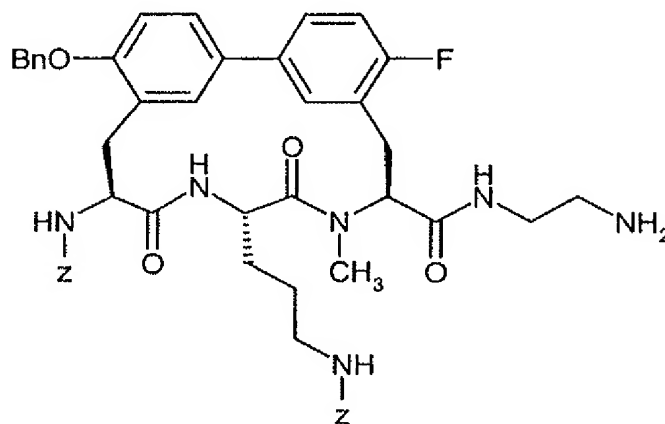
Ausbeute: 102 mg (87 % d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.03$ min.

MS (EI): $m/z = 975$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 30O

- 10 Benzyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl]carbamate



- 15 Zu einer Lösung aus 30 mg (0.036 mmol) Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-

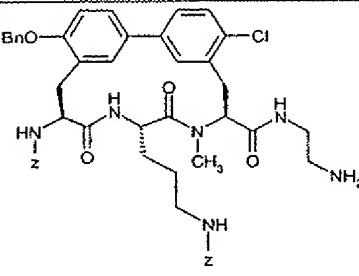
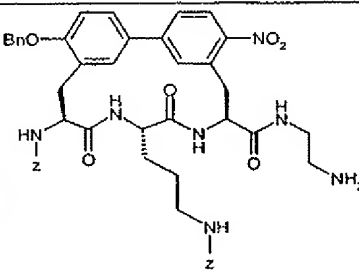
diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat (Beispiel 23O) in 0.6 ml 1,2-Diaminoethan werden 0.46 mg (0.007 mmol) Kaliumcyanid hinzugegeben. Es wird 16 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit Wasser versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 28 mg (89% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.13$ min.

MS (EI): $m/z = 873$ ($M+H$)⁺.

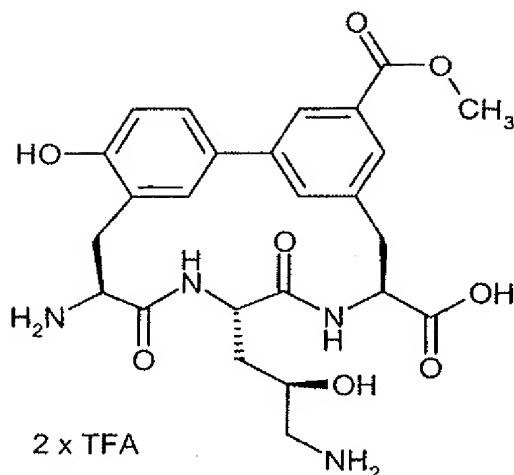
Analog den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 30M2 und 30P aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
30M2		30O aus Beispiel 23M	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.51$ min. MS (ES): $m/z = 889$ ($M+H$) ⁺
30P		30O aus Beispiel 23P	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.30$ min. MS (ES): $m/z = 886$ ($M+H$) ⁺

10

Beispiel 31N

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-4-(methoxycarbonyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Di(hydrotrifluoracetat)



Die Herstellung erfolgt in Analogie zu Beispiel 39 aus Beispiel 23N.

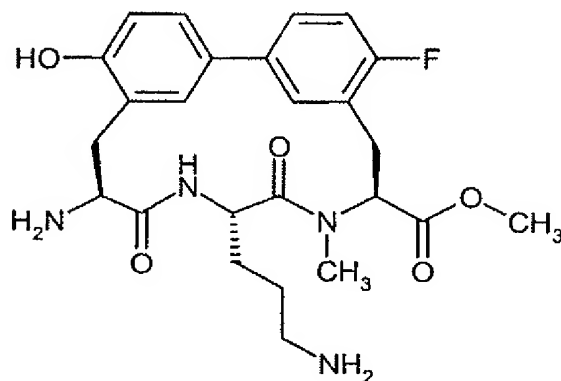
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.08$ min.

MS (ES): $m/z = 515$ (M-2TFA+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.8$ (m_c, 1H), 1.96 (m_c, 1H), 2.75-3.2 (m, 5H), 3.48 (m_c, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (m_c, 1H), 4.38 (m_c, 1H), 4.57 (m_c, 1H), 4.80 (m_c, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

Beispiel 31O

- Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-5-fluor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-
 10 9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



- Eine Lösung von 50 mg (0.059 mmol) Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)-
 carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-
 diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat (Beispiel 23O) in
 15 Ethanol wird nach Zugabe von 5 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normal-

druck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt.

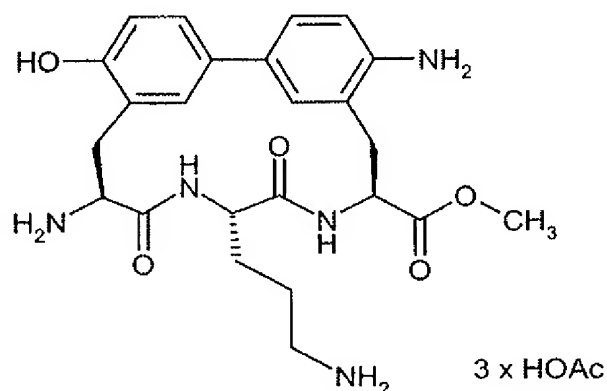
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.34$ min.

5 MS (EI): $m/z = 487$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 31P

Methyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-5,14-diamino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat-Trihydroacetat



10 Es werden 150 mg der Verbindung aus Beispiel 23P in ein Gemisch aus 17 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 72 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 100 mg (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.16$ min.

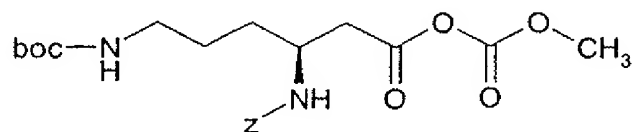
MS (EI): $m/z = 470$ ($M-3HOAc+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.6-1.9$ (m, 4H), 2.85-3.25 (m, 5H), 3.48 (m_c, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.37 (m_c, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H, unter D₂O), 4.92 (m_c, 1H), 6.75-6.95 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.32 (d,

20 1H), 7.42 (d, 1H).

Beispiel Z1

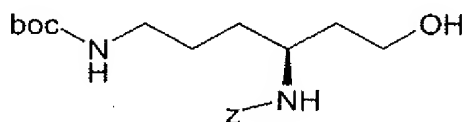
(3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl-methylcarbonat



- 5 Unter Argon werden 2 g (5.26 mmol) (3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure und 0.56 g (5.73 mmol) Triethylamin in 30 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man 0.59 g (5.73 mmol) Chlorameisensäureethylester und lässt 3 Stunden bei 0°C nachrühren. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat wird direkt umgesetzt.

Beispiel Z2

- 10 Benzyl-[(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)butyl]carbamate



- 15 Das Filtrat von (3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl-methylcarbonat (Beispiel Z1) wird zu einer Suspension von 0.49 g (13.14 mmol) Natriumborhydrid in 0.6 ml Wasser bei 0°C tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung erwärmt sich langsam auf RT und wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 570 mg (30 % d.Th., über zwei Stufen)

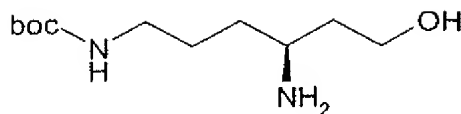
- 20 LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.09$ min.

MS (EI): $m/z = 367$ ($M+H$)⁺

Beispiel Z3

tert-Butyl-[(4S)-4-amino-6-hydroxyhexyl]carbamate

- 116 -



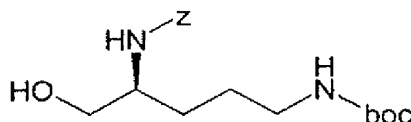
620 mg (1.69 mmol) Benzyl-[(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)butyl]-carbamate (Beispiel Z2) werden in 60 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen, und das Filtrat wird einrotiert. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.2-1.6 (m, 6H), 1.4 (s, 9H), 2.6-3.0 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.6 (br.s, 1H)

10 Beispiel Z4

Benzyl-[(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate

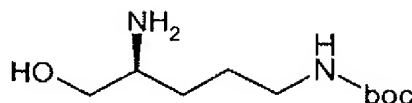


Eine Lösung von 570 mg (1.56 mmol) *N*²-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*⁶-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei -10°C mit 157 mg (1.56 mmol) 4-Methylmorpholin und 169 mg (1.56 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 30 min gerührt. Bei dieser Temperatur werden 3.11 ml (3.11 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung gibt man vorsichtig 0.2 ml Wasser und 0.3 ml 4.5%ige Natriumhydroxid-Lösung hinzu und rührt weitere 3 h bei RT. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 170 mg (31% d. Th.)

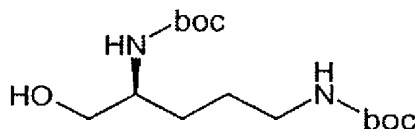
LC-MS (Methode 2): R_t = 1.88 min.

MS (EI): m/z = 353 (M+H)⁺.

Beispiel Z5*tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-5-hydroxypentyl]carbamat

Eine Lösung von 169 mg (0.48 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel Z4) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 17 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 4 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 104 mg (99% d. Th.)

10 MS (DCI): $m/z = 219$ ($M+H$)⁺**Beispiel Z6***tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate

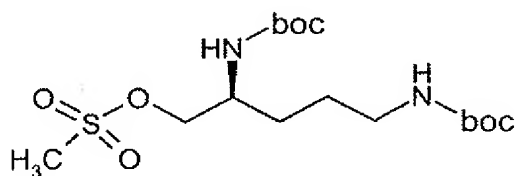
Eine Lösung von 300 mg (0.90 mmol) *N*²,*N*⁵-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei -10°C mit 91 mg (0.90 mmol) 4-Methylmorpholin und 98 mg (0.90 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 30 min gerührt. Bei dieser Temperatur werden 1.81 ml (1.81 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran langsam zuge-
 15 tropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung gibt man vorsichtig 0.1 ml Wasser und 0.15 ml 4.5%ige Natriumhydroxid-Lösung hinzu und rührt weitere 3
 20 h bei RT. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 239 mg (83% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 319$ ($M+H$)⁺; 341 ($M+Na$)⁺.

Beispiel Z7

(2*S*)-2,5-Bis[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat

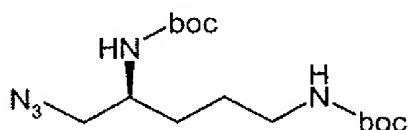


- 5 Eine Lösung von 240 mg (0.75 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel Z6) in 20 ml Dichlormethan wird mit 103 mg (0.90 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.21 ml (1.5 mmol) Triethylamin versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 0.1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 10 Ausbeute: 218 mg (73% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 419$ ($M+Na$)⁺.

Beispiel Z8

tert-Butyl-[(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate



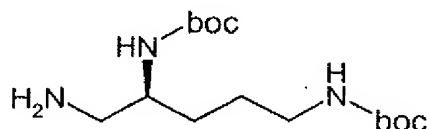
- 15 Eine Lösung von 218 mg (0.55 mmol) (2*S*)-2,5-Bis[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat (Beispiel Z7) in 15 ml Dimethylformamid wird mit 36 mg (0.55 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C gerührt. Ein Großteil des Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
- 20 zur Trockne eingeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 188 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

Beispiel Z9

tert-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



- 5 Eine Lösung von 188 mg (0.55 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel Z8) in Ethanol wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 102 mg (59% d. Th.)

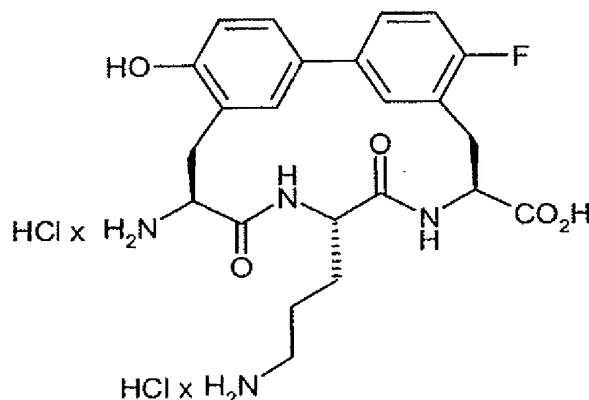
- 10 MS (ESI): $m/z = 318 (M+H)^+$; $340 (M+Na)^+$.

Analog den angegebenen Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele Z10 und Z11 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
Z10	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H](CCCCN)NC(=O)OC(C)(C)C</chem>	Z4 aus 3-[[[(Benzyl-oxy)-carbonyl]-amino}- <i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxy-carbonyl)- <i>L</i> -alanin	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.79$ min. MS (EI): $m/z = 325 (M+H)^+$
Z11	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N[C@@H](CCCCN)NC(=O)OC(C)(C)C</chem>	Z5 aus Beispiel Z10	MS (DCI): $m/z = 191 (M+H)^+$

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5-fluor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid



5

30 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A werden in 30 ml Eisessig / Wasser / Ethanol = 4/1/1 suspendiert, mit 15 mg Pd/C-Katalysator (10%ig) versetzt und 24 h bei RT hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat mit 5 ml 0.1N Salzsäure versetzt und im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 18 mg (quantitativ)

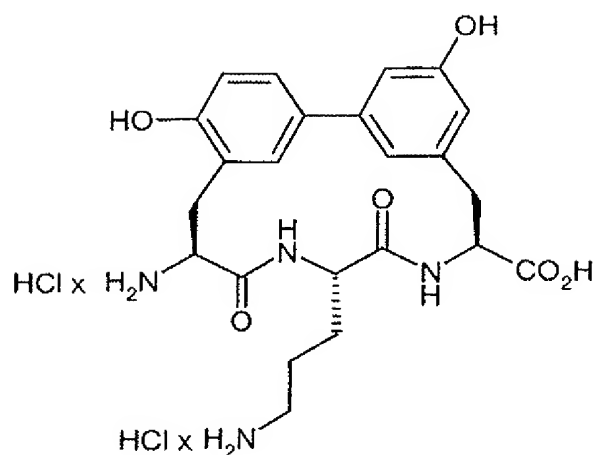
LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.78$ min.

MS (EI): $m/z = 458$ ($M-2HCl+H$)⁺

Beispiel 2

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-4,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid

15



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 aus 22 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23K in 4 ml Eisessig / Wasser / Ethanol = 4/1/1 mit 8 mg Pd/C-Katalysator (10%ig).

Ausbeute: 11 mg (97% d. Th.)

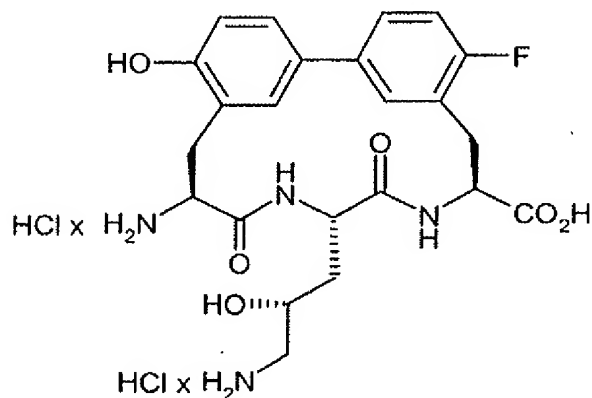
5 LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.24$ min.

MS (EI): $m/z = 457$ ($\text{M} - 2\text{HCl} + \text{H}$)⁺

Beispiel 3

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5-fluor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-

10 Dihydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 aus 55 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23L in 55 ml Eisessig / Wasser / Ethanol = 4/1/1 mit 34 mg Pd/C-Katalysator (10%ig).

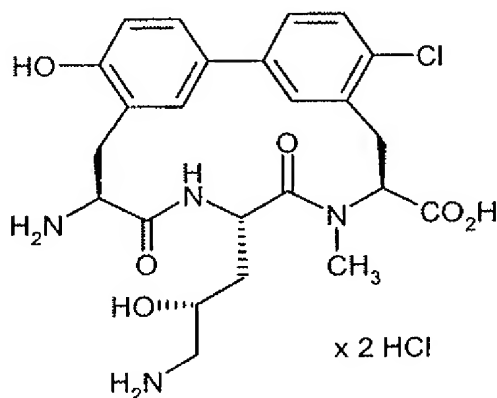
Ausbeute: 33 mg (quantitativ)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.37$ min.

MS (EI): $m/z = 475$ ($M-2HCl+H$)⁺

Beispiel 4

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5-chlor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



- 69 mg (ca. 0.077 mmol) des Gemisches aus Beispiel 24B werden in 2 ml THF / Methanol (1/1) suspendiert und unter Rühren mit 4.85 mg (0.2 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Es entsteht eine Lösung. Man rührt noch eine weitere halbe Stunde, versetzt mit 0.22 ml 0.1N Salzsäure und dampft dann alles im Vakuum zur Trockne ein.
- 10

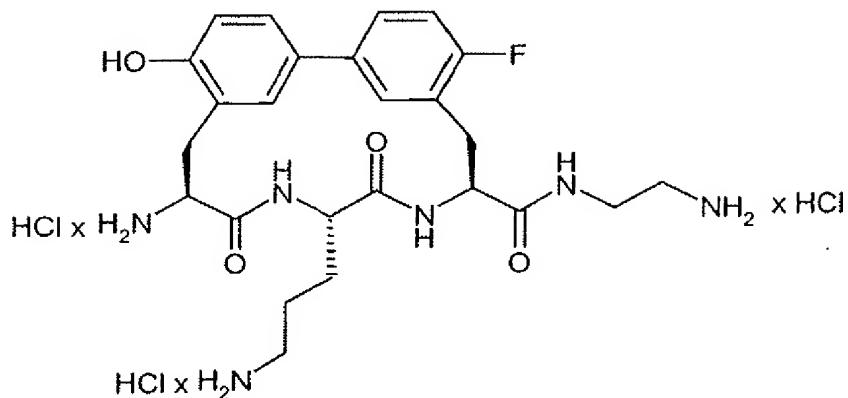
Ausbeute: 80 mg eines Gemisches aus 44% Produkt und 18% des O-Acetyl-Produktes

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.33$ min. (Produkt) bzw. 1.51 min. (O-Acetyl-Produkt)

MS (EI): $m/z = 504$ ($M-2HCl+H$)⁺ bzw. 546 ($MOAc-2HCl+H$)⁺

Beispiel 5

- 15 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5-fluor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



6.5 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A1 werden bei RT mit 1 ml 4N Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung übergossen und 2 h gerührt. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

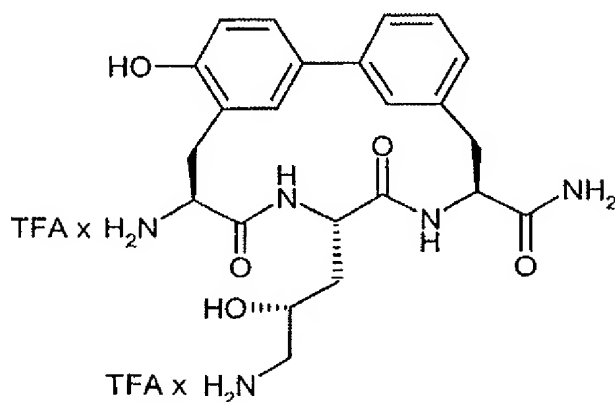
5 Ausbeute: 5 mg (quantitativ)

LC-MS (Methode 3): R_t = 0.27 min.

MS (EI): m/z = 500 (M-3HCl+H)⁺

Beispiel 6

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Di(hydrotrifluoracetat)



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 5 aus 16.1 mg (0.025 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29D mit 0.4 ml 4N Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung. Das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige TFA 1:3) gereinigt.

Ausbeute: 1 mg (5% d. Th.)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.14$ min.

MS (EI): $m/z = 456$ (M-2TFA+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.83$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.6 (m, 1H, unter D₂O-Signal), 4.84 (m, 1H), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24-7.48 (m, 4H).

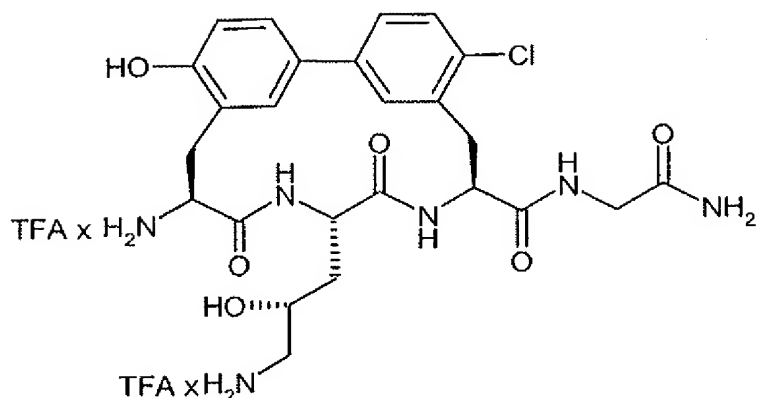
Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 7 bis 12 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
7		5 aus Beispiel 29A2 Ausbeute: 99% d. Th.	LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.25$ min. MS (EI): $m/z = 530$ (M-3HCl+H) ⁺
8		5 aus Beispiel 29B1 Ausbeute: 99% d. Th.	LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.48$ min. MS (EI): $m/z = 546$ (M-3HCl+H) ⁺
9		5 aus Beispiel 29B2 Ausbeute: 97% d. Th.	LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.29$ min. MS (EI): $m/z = 576$ (M-3HCl+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
10		6 aus Beispiel 29J Ausbeute: 38% d. Th.	LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.77$ min. MS (EI): $m/z = 470$ (M-2TFA-H) ⁻
11		6 aus Beispiel 29K Ausbeute: 45% d. Th.	LC-MS (Methode 8): $R_t = 1.41$ min. MS (EI): $m/z = 456$ (M-2TFA+H) ⁺
12		5 aus Beispiel 29L Ausbeute: 99% d. Th.	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.20$ min. MS (EI): $m/z = 517$ (M-3HCl+H) ⁺

Beispiel 13

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-*N*-(2-amino-2-oxoethyl)-5-chlor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Di(hydrotrifluoroacetat)



41 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27C1 werden in 0.5 ml einer 33%igen Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure gelöst und 45 min bei RT gerührt. Anschließend dampft man alles vorsichtig (Badtemperatur max. 40°C) zur Trockne ein und nimmt das Rohprodukt in 7 ml THF /
 5 Methanol / Wasser (4:2:1) auf. Man versetzt mit 2 mg (0.08 mmol) Lithiumhydroxid und rührt für 12 h bei RT nach. Der Ansatz wird im Vakuum eingeeengt, in 3 ml 0.1N Salzsäure aufgenommen und 15 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2%ige wässrige TFA, Gradient) gereinigt.

10 Ausbeute: 8.25 mg (29% d. Th.)

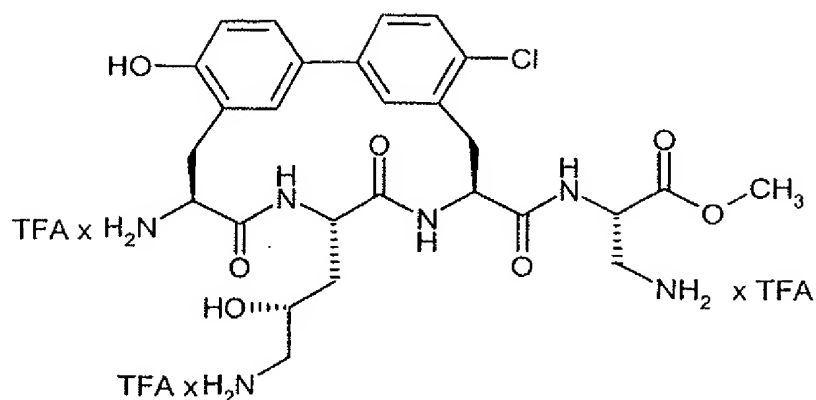
LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.15$ min

MS (EI): $m/z = 547$ ($M - 2TFA + H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.83$ (m_c, 1H), 1.97 (m_c, 1H), 2.84 (m_c, 1H), 2.93-3.08 (m, 3H), 3.40 (m_c, 1H), 3.53 (m_c, 1H), 3.75-4.0 (m, 3H), 4.38 (m_c, 1H), 4.78 (m_c, 1H), 4.85 (m_c, 1H), 6.90
 15 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 3H).

Beispiel 14

Methyl-3-amino-*N*-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5-chlor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-*L*-alaninat-Tri(hydrotrifluoracetat)



51 mg (0.044 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27C2 werden in 1 ml einer 33%igen Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure gelöst und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt, das Rohprodukt in 2 ml DMF gelöst und mit 2 mg Lithiumhydroxid versetzt. Es wird 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2%ige wässrige TFA, Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 17.8 mg (43% d. Th.)

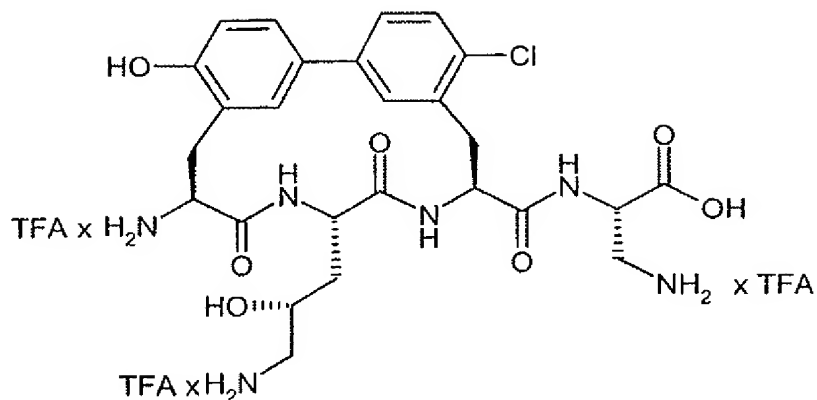
LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.57$ min

10 MS (EI): $m/z = 591$ ($M-3TFA+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.85$ (m_c, 1H), 1.97 (m_c, 1H), 2.84 (m_c, 1H), 2.95-3.12 (m, 3H), 3.30 (m_c, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (m_c, 1H), 4.38 (m_c, 1H), 4.78 (m_c, 1H), 4.87 (m_c, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37-7.55 (m, 3H).

Beispiel 15

15 3-Amino-*N*-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5-chlor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-*L*-alanin-Tri(hydrotrifluoracetat)



Beispiel 15 entsteht als Nebenprodukt der Umsetzung zu Beispiel 14 und wird ebenfalls durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2%ige wässrige TFA, Gradient) isoliert.

Ausbeute: 3.8 mg (8% d. Th.)

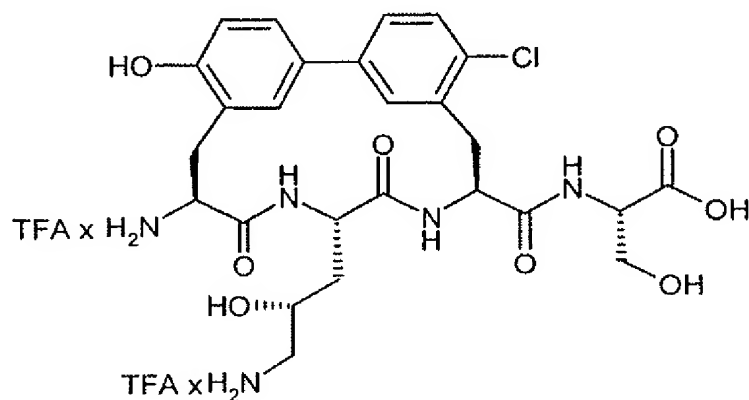
5 LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.76$ min

MS (EI): $m/z = 577$ (M-3TFA+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.85$ (m_c, 1H), 1.96 (m_c, 1H), 2.86 (m_c, 1H), 2.95-3.14 (m, 3H), 3.23 (m_c, 1H), 3.27-3.6 (m, 4H), 3.85 (m_c, 1H), 4.38 (m_c, 1H), 4.78 (m_c, 1H), 4.87 (m_c, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.53 (m, 3H).

10 **Beispiel 16**

N-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5-chlor-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-*L*-serin-Di(hydrotrifluoroacetat)



51 mg (0.044 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27C8 werden in 1 ml einer 33%igen Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure gelöst und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingengt, das Rohprodukt in 2 ml DMF gelöst und mit 2 mg Lithiumhydroxid versetzt. Es wird 12 h bei 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird
 5 durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2%ige wässrige TFA, Gradient) gereinigt.

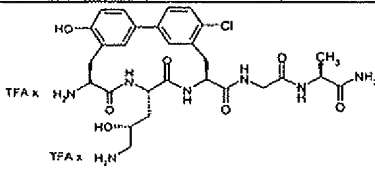
Ausbeute: 3.86 mg (11% d. Th.)

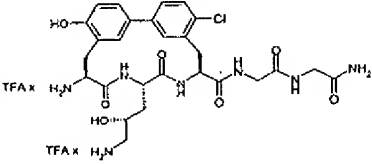
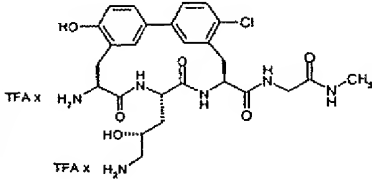
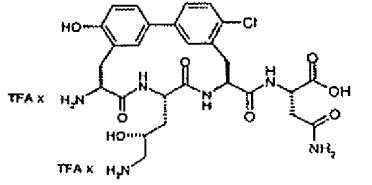
LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.91$ min

MS (EI): $m/z = 578$ (M-2TFA+H)⁺

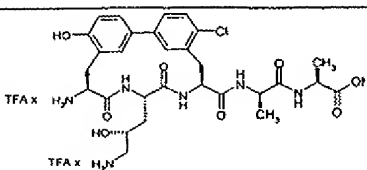
10 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.84$ (m_c, 1H), 1.97 (m_c, 1H), 2.68-3.10 (m, 3H), 3.37 (m_c, 1H), 3.53 (m_c, 1H), 3.85 (m_c, 1H), 4.38 (m_c, 1H), 4.47 (m_c, 1H), 4.76 (m_c, 1H), 4.96 (m_c, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H).

Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 17 bis 24 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
17		13 aus Beispiel 27C3 Ausbeute: 25% d. Th.	LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.92$ min. MS (EI): $m/z = 618$ (M-2TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.33$ (d, 3H), 1.83 (m _c , 1H), 1.98 (m _c , 1H), 2.85 (m _c , 1H), 2.95-3.1 (m, 3H), 3.4 (m _c , 1H), 3.53 (m _c , 1H), 3.83 (m _c , 1H), 3.95 (m _c , 2H), 4.22 (q, 1H), 4.38 (m _c , 1H), 4.77 (m _c , 1H), 4.84 (m _c , 1H), 6.90 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H).

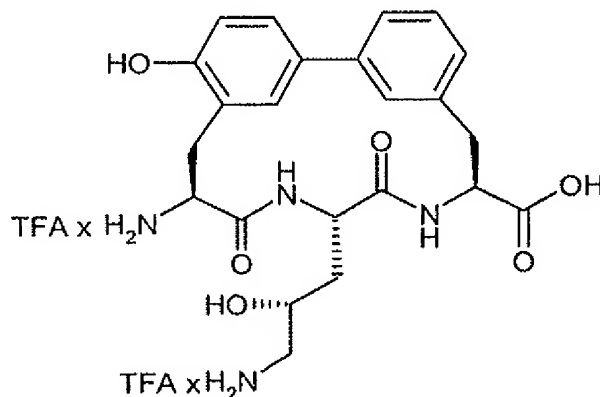
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
18		14 aus Beispiel 27C4 Ausbeute: 59% d. Th.	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.13$ min. MS (EI): $m/z = 604$ (M-2TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.83$ (m _c , 1H), 1.98 (m _c , 1H), 2.83 (m _c , 1H), 2.92-3.08 (m, 3H), 3.37 (m _c , 1H), 3.52 (m _c , 1H), 3.75-4.05 (m, 5H), 4.38 (m _c , 1H), 4.77 (m _c , 1H), 4.84 (m _c , 1H), 6.87 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 3H).
19		14 aus Beispiel 27C5 Ausbeute: 59% d. Th.	LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.19$ min. MS (EI): $m/z = 561$ (M-2TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.83$ (m _c , 1H), 1.98 (m _c , 1H), 2.66 (s, 3H), 2.85 (m _c , 1H), 2.92-3.08 (m, 3H), 3.4 (m _c , 1H), 3.52 (m _c , 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.37 (m _c , 1H), 4.76 (m _c , 1H), 4.84 (m _c , 1H), 6.88 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35-7.5 (m, 3H).
20		14 aus Beispiel 27C6 Ausbeute: 40% d. Th.	LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.91$ min. MS (EI): $m/z = 605$ (M-2TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.83$ (m _c , 1H), 1.98 (m _c , 1H), 2.66-3.08 (m, 6H), 3.32 (m _c , 1H), 3.53 (m _c , 1H), 3.82 (m _c , 1H), 4.37 (m _c , 1H), 4.56 (m _c , 1H), 4.76 (m _c , 1H), 4.84 (m _c , 1H), 6.8-6.95 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.3-7.45 (m, 3H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
21		14 aus Beispiel 27C7 Ausbeute: 21% d. Th.	MS (EI): $m/z = 628 (M-3TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.80$ (m_c , 1H), 1.95 (m_c , 1H), 2.75-3.2 (m , 6H), 3.27 (m_c , 1H), 3.50 (m_c , 1H), 3.81 (m_c , 1H), 4.37 (m_c , 1H), 4.48 (m_c , 1H), 4.68 (m_c , 1H), 4.75 (m_c , 1H), 6.83-6.97 (m , 2H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.3-7.5 (m , 3H), 8.57 (s, 1H).
22		14 aus Beispiel 23C Ausbeute: 25% d. Th.	LC-MS (Methode 8): $R_t = 1.67$ min. MS (EI): $m/z = 491 (M-2TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.81$ (m_c , 1H), 1.97 (m_c , 1H), 2.83 (m_c , 2H), 2.96 (m_c , 1H), 3.05 (m_c , 1H), 3.48 (m_c , 2H), 3.88 (m_c , 1H), 4.35 (m_c , 1H), 4.57 (m_c , 1H), 4.75 (m_c , 1H), 6.8-6.93 (m , 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25-7.45 (m , 3H).
23		14 aus Beispiel 27C9 Ausbeute: 9% d. Th.	LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.92$ min. MS (EI): $m/z = 605 (M-2TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.83$ (m_c , 1H), 1.98 (m_c , 1H), 2.66-3.1 (m , 6H), 3.28 (m_c , 1H), 3.54 (m_c , 1H), 3.82 (m_c , 1H), 4.40 (m_c , 1H), 4.7-4.8 (m , 2H, unter D_2O -Signal), 4.85 (m_c , 1H), 6.8-6.93 (m , 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25-7.47 (m , 3H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
24		14 aus Beispiel 27C10 Ausbeute: 18% d. Th.	LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.32$ min. MS (EI): $m/z = 633$ (M-2TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.28$ (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.80 (m _c , 1H), 1.98 (m _c , 1H), 2.84 (m _c , 1H), 2.93-3.1 (m, 3H), 3.35 (m _c , 1H), 3.53 (m _c , 1H), 3.77 (m _c , 1H), 4.06 (q, 1H), 4.24 (q, 1H), 4.37 (m _c , 1H), 4.67-4.85 (m, 2H, unter D ₂ O-Signal), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35-7.52 (m, 3H).

Beispiel 25

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Di(hydrotrifluoracetat)



5

30 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23D werden in 50 ml Eisessig:Wasser:THF = 4:1:1 suspendiert, mit 10 mg Pd/C (10%-ig) Katalysator versetzt und für 1 Tag bei RT unter Normaldruck hydriert. Das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2%ige wässrige TFA 1:3) gereinigt.

10 Ausbeute: 25 mg (95% d. Th.)

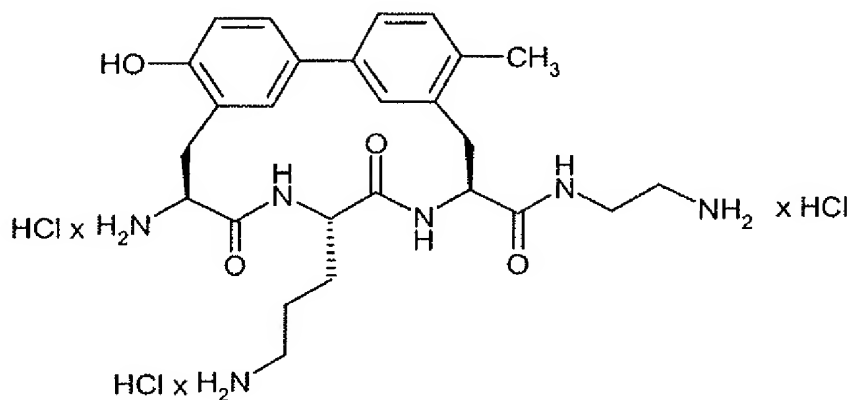
LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.69$ min

MS (EI): $m/z = 457$ (M-2TFA+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.83$ (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24-7.48 (m, 4H).

Beispiel 26

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-5-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid



10

19 mg (0.020 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27E werden in 12 ml Eisessig:Wasser:Ethanol = 4:1:1 suspendiert, mit 10 mg Pd/C (10%-ig) Katalysator versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat mit 0.5 ml 0.1N Salzsäure versetzt, im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Man rührt mit 2.5 ml Dioxan:Methanol (4:1) aus und filtriert das Produkt ab.

15

Ausbeute: 2.9 mg (5% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.31$ min.

MS (EI): $m/z = 497$ (M-3HCl+H)⁺

Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 27 bis 34 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

20

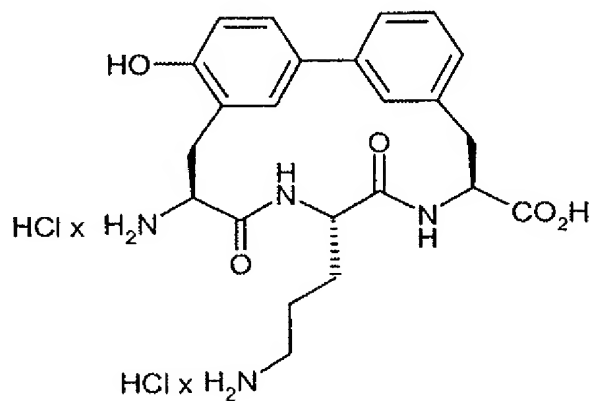
Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
27		<p>26</p> <p>Aus Beispiel 23E</p> <p>Ausbeute: 72% d. Th.</p>	<p>LC-MS (Methode 5): $R_1 = 1.23$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 455$ ($M-2HCl+H$)⁺</p>
28		<p>25</p> <p>Aus Beispiel 27F1</p> <p>Ausbeute: 15% d. Th.</p>	<p>MS (EI): $m/z = 440$ ($M-2TFA+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.8$ (m, 4H), 2.8-3.2 (m, 5H), 3.54 (m_c, 1H), 4.42 (m_c, 1H), 4.65-4.8 (m, 2H, unter D₂O-Signal), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.25-7.48 (m, 4H).</p>
29		<p>25</p> <p>aus Beispiel 27F2</p> <p>Ausbeute: 68% d. Th.</p>	<p>MS (EI): $m/z = 497$ ($M-2TFA+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 4H), 2.85-3.15 (m, 5H), 3.54 (m_c, 1H), 3.88 (m_c, 2H), 4.42 (m_c, 1H), 4.7 (m, 1H, unter D₂O-Signal), 4.78 (m_c, 1H), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.25-7.48 (m, 4H).</p>

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
30		25 aus Beispiel 27F4 Ausbeute: 21% d. Th.	MS (EI): $m/z = 660$ ($M-2TFA+H$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.4-1.7$ (m, 4H), 2.75-3.1 (m, 7H), 3.54 (m _c , 1H), 3.80 (m _c , 2H), 4.42 (m _c , 1H), 4.53 (m _c , 1H), 4.58 (m _c , 1H), 4.7 (m, 1H, unter D ₂ O-Signal), 6.73 (d, 2H), 6.85-7.0 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H).
31		26 aus Beispiel 23G Ausbeute: 57% d. Th.	LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.24$ min. MS (EI): $m/z = 471$ ($M-2HCl+H$) ⁺
32		26 aus Beispiel 23H Ausbeute: 76% d. Th.	LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.98$ min. MS (EI): $m/z = 491$ [$M+H$] ⁺

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
33		25 aus Beispiel 23I Ausbeute: 49% d. Th.	MS (EI): $m/z = 472 (M-3TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.83$ (m_c , 1H), 1.96 (m_c , 1H), 2.75-3.1 (m , 4H), 3.22 (m_c , 1H), 3.54 (m_c , 1H), 3.85 (m_c , 1H), 4.38 (m_c , 1H), 4.53 (m_c , 1H), 4.78 (m_c , 1H), 6.90 (d , 1H), 6.97 (s , 1H), 7.29 (d , 1H), 7.38-7.53 (m , 3H).
34		26 aus Beispiel 23J Ausbeute: 98% d. Th.	LC-MS (Methode 8): $R_t = 1.42$ min. MS (EI): $m/z = 473 (M-2HCl+H)^+$

Beispiel 35

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid



- 5 Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 aus 140 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23F in 150 ml Eisessig / Wasser / Ethanol = 4/1/1 mit 50 mg Pd/C-Katalysator (10%ig).

Ausbeute: 80 mg (95% d. Th.)

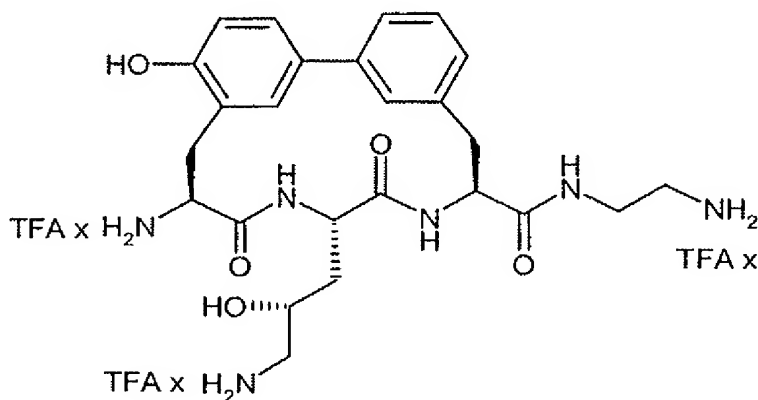
LC-MS (Methode 14): $R_t = 1.53$ min.

MS (EI): $m/z = 441$ ($M-2HCl+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.79$ (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.8-3.3 (m, 5H), 3.63 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.65-4.85 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35-7.54 (m, 4H).

Beispiel 36

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Tri(hydrotrifluoracetat)



10

43 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27C11 werden in 23 ml Eisessig / Wasser / Ethanol (4/1/1) suspendiert, mit 8 mg Pd/C-Katalysator (10%ig) versetzt und 24 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über einen Membranfilter abgetrennt und das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird in 0.1 ml 4N Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung aufgenommen und für 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / 0.2%ige wässrige TFA, Gradient) gereinigt.

15

Ausbeute: 6.1 mg (29% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.19$ min

20 MS (EI): $m/z = 499$ ($M-3TFA+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.87 (m_c, 1H), 1.97 (m_c, 1H), 2.86 (m_c, 1H), 3.0-3.15 (m, 6H), 3.50 (m_c, 2H), 3.55 (m_c, 1H), 3.85 (m_c, 1H), 4.42 (m_c, 1H), 4.73 (m_c, 1H), 4.85 (m_c, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.4-7.48 (m, 2H).

Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten

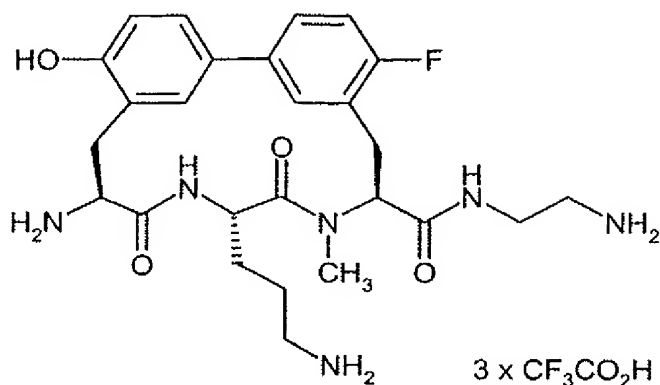
5 Beispiele 37 und 38 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
37		5 aus Beispiel 29F1	LC-MS (Methode 2): R _t = 0.24 min. MS (EI): m/z = 512 (M-4HCl+H) ⁺
38		5 aus Beispiel 29F2	LC-MS (Methode 17): R _t = 2.32 min. MS (EI): m/z = 513 (M-3HCl+H) ⁺

Beispiel 39

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5-fluor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-

10 Tri(hydrotrifluoracetat)



- Es werden 25 mg (0.029 mmol) Benzyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-17-(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl} carbamat (Beispiel 30O) in ein Gemisch aus 5 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 0.1N Salzsäure versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet. Das Trihydrochlorid wird durch präparative HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril/0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tri(hydrotrifluoracetat) überführt.

Ausbeute: 11 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.18$ min.

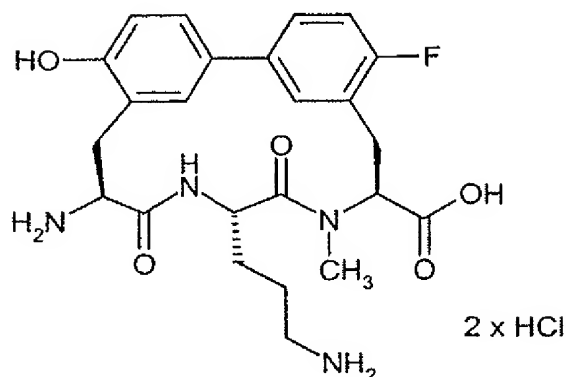
MS (EI): $m/z = 515$ ($M-3CF_3CO_2H+H$)⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.56-1.94$ (m, 8H), 2.85-3.60 (m, 9H), 2.92 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H).

Beispiel 40

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5-fluor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid

- 140 -



Es werden 275 mg (0.331 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-17-(Benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]-amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]-5-fluor-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatri-
 5 cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 26O) in ein Gemisch aus 90 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 300 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 0.1N Salzsäure versetzt und eingeeengt. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

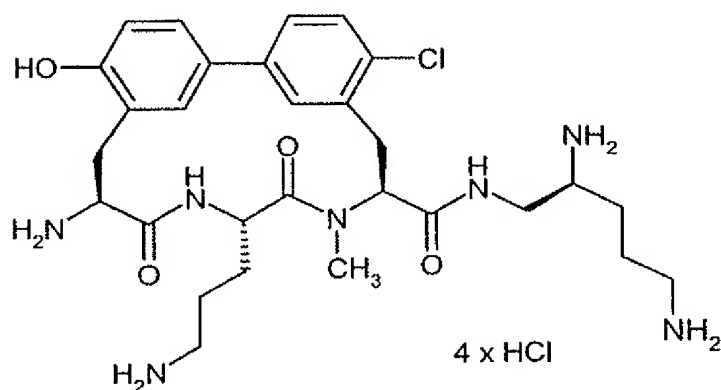
10 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.47$ min.

MS (EI): $m/z = 473$ ($M-2HCl+H$)⁺.

Beispiel 41

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5-chlor-*N*-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-
 15 carboxamid-Tetrahydrochlorid



11.4 mg (0.012 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29M2 werden bei RT in 0.05 ml Dioxan gelöst und mit 0.175 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt und 2 h gerührt. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

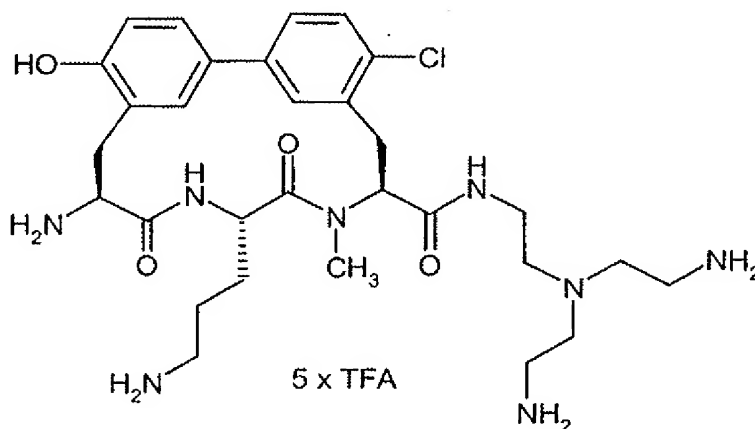
Ausbeute: 7.9 mg (93% d. Th.)

5 MS (ESI): $m/z = 588$ (M-4HCl+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55$ -1.95 (m, 8H), 2.85 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 6H), 3.25-3.75 (m, 7H), 4.45 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

Beispiel 42

10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-{2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethyl}-5-chlor-17-hydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Penta(hydrotrifluoracetat)



15 110 mg (0.113 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30M1 werden in 2 ml einer 33%igen Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure gelöst und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingengt und das Rohprodukt wird durch HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril/0.2%ige wässrige Trifluoressigsäure, Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 64.1 mg (53% d. Th.)

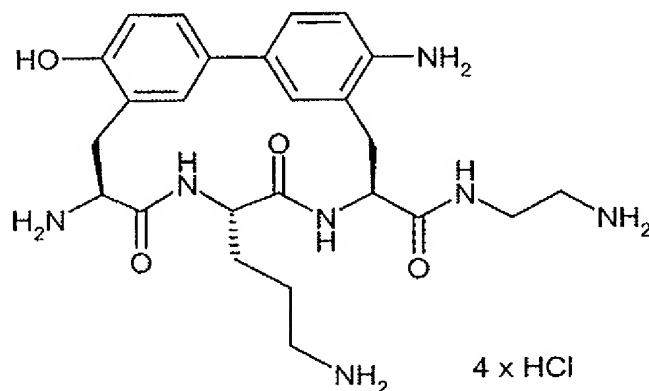
MS (ESI): $m/z = 617$ (M-5TFA+H)⁺

20 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.57$ -1.74 (m, 3H), 1.78-1.91 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 5H), 3.15-3.5 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.80

(m_c, 1H), 5.63 (m_c, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.56 (d, 1H).

Beispiel 43

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,14-Diamino-*N*-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-17-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Tetrahydrochlorid



Es werden 30 mg der Verbindung aus Beispiel 30P in ein Gemisch aus 28 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol (4:1:1) gegeben. Dazu gibt man 16 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 48 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 1.2 ml 0.1N Salzsäure versetzt und erneut im Vakuum eingeeengt. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

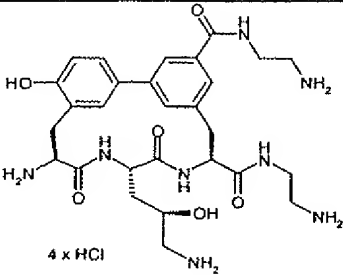
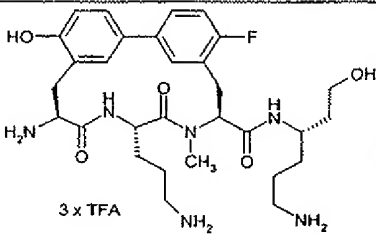
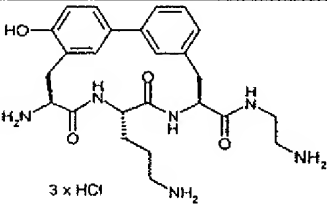
Ausbeute: 21 mg (96% d. Th.)

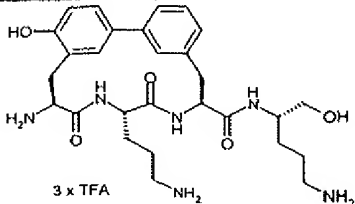
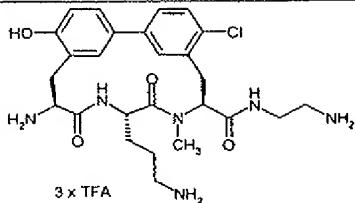
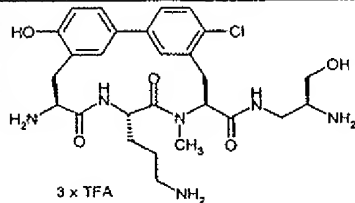
LC-MS (Methode 17): R_t = 0.73 min.

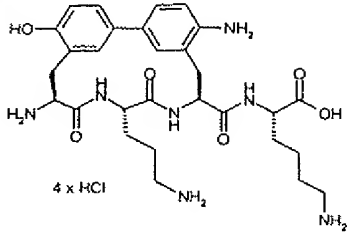
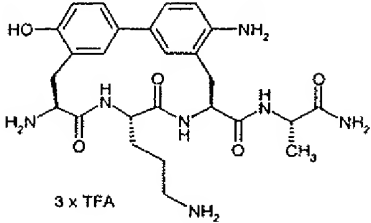
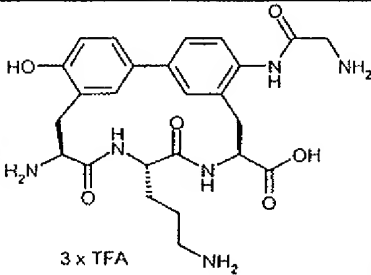
MS (EI): m/z = 498 (M-4HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-1.9 (m, 4H), 2.85-3.2 (m, 7H), 3.3-3.6 (m, 3H), 4.42 (m_c, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H, unter D₂O), 4.87 (m_c, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H).

Das Trihydrochlorid wird durch präparative HPLC (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril/0.2%ige wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tri(hydrotrifluoracetat) überführt.

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
44	 <p>4 x HCl</p>	5 aus Beispiel 29N	LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.88$ min. MS (ES): $m/z = 585$ (M-4HCl+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.8-2.0$ (m, 2H), 2.75 (m _c , 1H), 2.95-3.23 (m, 6H), 3.4-3.75 (m, 6H), 3.86 (m _c , 1H), 4.40 (m _c , 1H), 4.7 (m, 1H, unter D ₂ O), 4.83 (m _c , 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.4-7.55 (m, 3H), 7.78 (s, 1H).
45	 <p>3 x TFA</p>	39 aus Beispiel 29O1	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.18$ min. MS (EI): $m/z = 587$ (M-3 TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.53-1.87$ (m, 10H), 2.64-3.62 (m, 12H), 4.53 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H).
46	 <p>3 x HCl</p>	5 aus Beispiel 29F3	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 486$ (M-3HCl+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.55-1.9$ (m, 4H), 2.93 (m _c , 2H), 2.97-3.17 (m, 5H), 3.45-3.6 (m, 3H), 4.41 (m _c , 1H), 4.6-4.8 (m, 2H unter D ₂ O), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.12 (m _c , 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.37-7.48 (m, 2H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
47	 <p>3 x TFA</p>	39 aus Beispiel 29F4	LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.85$ min. MS (EI): $m/z = 541$ (M-3TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.5$ -1.9 (m, 8H), 2.85-3.15 (m, 7H), 3.45-3.9 (m, 4H), 4.41 (m _c , 1H), 4.6-4.8 (m, 2H unter D ₂ O), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.12 (m _c , 1H), 7.22-7.48 (m, 4H).
48	 <p>3 x TFA</p>	45 aus Beispiel 30M2	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.30$ min. MS (EI): $m/z = 531$ (M-3TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.5$ -1.9 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.95 (m _c , 2H), 3.03-3.15 (m, 3H), 3.26 (m _c , 1H), 3.38-3.6 (m, 4H), 4.43 (m _c , 1H), 4.88 (m _c , 1H), 5.66 (m _c , 1H), 6.87 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.38-7.6 (m, 3H).
49	 <p>3 x TFA</p>	39 aus Beispiel 29M1	LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.40$ min. MS (EI): $m/z = 561$ (M-3TFA+H) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.58$ -1.75 (m, 3H), 1.78-1.92 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.94 (m _c , 2H), 3.05 (m _c , 1H), 3.28 (m _c , 1H), 3.38-3.68 (m, 7H), 3.75 (m _c , 1H), 4.44 (m _c , 1H), 4.80 (m _c , 1H), 5.70 (m _c , 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.56 (d, 1H).

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog Beispiel-Nr.	Analytische Daten
50	 <p>4 x HCl</p>	5 aus Beispiel 29P1	MS (ESI): $m/z = 584 (M-4HCl+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 4H), 2.6-3.1 (m, 8H), 3.15-3.35 (m, 3H), 3.45-3.75 (m, 3H), 3.9 (m_c , 1H), 4.40 (m_c , 1H), 4.6-4.7 (m, 1H, unter D_2O), 4.78 (m_c , 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)
51	 <p>3 x TFA</p>	39 aus Beispiel 29P2	LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.90$ min. MS (EI): $m/z = 526 (M-3TFA+H)^+$
52	 <p>3 x TFA</p>	39 aus Beispiel 28P2	LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.37$ min. MS (EI): $m/z = 513 (M-3TFA+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.63-1.95$ (m, 4H), 2.85 (m_c , 1H), 2.98 (m_c , 2H), 3.10 (m_c , 1H), 3.25 (m_c , 1H), 3.58 (m_c , 1H), 4.04 (s, 2H), 4.45 (m_c , 1H), 4.57 (m_c , 1H), 4.6-4.8 (m, 1H, unter D_2O), 6.96 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Verwendete Abkürzungen:**

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintri-phosphat
BHI Medium	Brain heart infusion medium
CoA	Coenzym A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
KCl	Kaliumchlorid
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MTP	Mikrotiterplatte
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NTP	Nukleotidtriphosphat
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PEP	Phosphoenolpyruvat
Tris	Tris[hydroxymethyl]aminomethan

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11.25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation
5 für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

10 ***In vitro* Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten**

Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTLuc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus*
15 ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAAC AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTLuc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTLuc ligiert. Das entstandene Plasmid p1a kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.
20
25

Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD_{600nm} von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 1M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen
30 in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 1 mM

DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1.5 ml Lysostaphin (0.8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0.5M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0.25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 7 mM Na₃-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland))/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 60 mM Kaliumacetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

Bestimmung der IC₅₀ im *S. aureus in vitro* Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5 % DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung pla zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM Kaliumacetat, 87.5 mM Tris-acetat, pH 8.0, 67.5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87.5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na₃-Salz), 2.5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines

Inhibitors angegeben, die zu einer 50 %igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime werden in einem Minimalmedium (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0.4 % BH-Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecium* L4001 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD₅₇₈ von 0.001 (im Falle der Enterokokken auf 0.01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (200 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5 % CO₂.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µM einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

Tabelle A (mit Vergleichsbeispiel Biphenomycin B)

Beispiel-Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> M7	MHK <i>E. faecium</i> L4001	IC ₅₀ <i>S. aureus</i> 133 Translation
9	0.35	0.7	11	0.3
12	0.16	0.6	20	0.8
36	0.4	0.8	>25	0.36
Biphenomycin B	0.1	>25	>25	1.5

Alle Konzentrationsangaben in µM.

Alternative Bestimmungsmethode der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren mit modifiziertem Medium im Rahmen eines Agardilutionstests bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die Bakterienkeime werden auf 1.5%igen Agarplatten kultiviert, die 20% defibriniertes Pferdeblut enthalten. Die Testkeime, die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden in PBS verdünnt, auf eine Keimzahl von ca. 5×10^5 Keime/ml eingestellt und auf Testplatten getropft (1-3 µl). Die Testsubstanzen enthalten unterschiedliche Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden in Gegenwart von 5% CO₂ inkubiert.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert und in µg/ml angegeben.

Tabelle B (mit Vergleichsbeispiel Biphenomycin B)

Bsp.-Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	MHK <i>E. faecium</i> E4001	IC ₅₀ <i>S. aureus</i> 133 Translation
9	2	4	16	0.3
12	1	1	16	0.8
36	1	2	8	0.36
42	2	2	32	0.08
43	2	4	>32	0.9
Biphenomycin B	<0.03	>32	0.5	1.5

Konzentrationsangaben: MHK in µg/ml; IC₅₀ in µM.

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

- Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.
- Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und zweimal mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0.2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa 1-2 x 10⁶ Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, dass unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben.

Bestimmung der Spontanresistenzfrequenzen gegen *S. aureus*

- Die Spontanresistenzraten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden in 30 ml eines Minimalmediums (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1 % Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon) bei 37°C über Nacht kultiviert, 10 min bei 6.000xg abzentrifugiert und in 2 ml phosphat-gepufferter physiologischer Natriumchlorid-Lösung resuspendiert (ca. 2 x 10⁹ Keime/ml). 100 µl dieser Zellsuspension bzw. 1:10 und 1:100 Verdünnungen werden auf vorgetrockneten Agarplatten (1.5 % Agar, 20 % defibriniertes Pferdeblut bzw. 1.5 % Agar, 20 % Rinderserum in 1/10 Müller-Hinton-Medium verdünnt mit PBS), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 5xMHK bzw. 10xMHK enthalten, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt.

Tabelle C

Bsp.-Nr. (Konzentration)	12 (5 x MHK)	42 (5 x MHK)	Biphenomycin B (10 x MHK)
<i>S. aureus</i> 133	1.3 x 10 ⁻¹⁰	5.3 x 10 ⁻¹⁰	1.7 x 10 ⁻⁶

- Die Spontanresistenzrate für Beispiel 42 wird zusätzlich wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden auf Columbia-Blut-Agarplatten bei 37°C mikroaerophil über Nacht kultiviert und in phosphat-gepufferter physiologischer NaCl-Lösung resuspendiert (ca. 1.5 x 10¹⁰ Keime/ml). 50 µl dieser Zellsuspension werden auf vorgetrockneten Agarplatten (1.5% Agar, 20% defibriniertes Pferdeblut), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 10xMHK enthält, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt. Für Beispiel 42 wurde eine Spontanresistenzrate von 6.7 x 10⁻¹¹ für *S. aureus* 133 ermittelt.

Isolierung der Biphenomycin-resistenten *S. aureus* Stämme RN4220Bi^R und T17

- Der *S. aureus* Stamm RN4220Bi^R wird *in vitro* isoliert. Dazu werden jeweils 100 µl einer *S. aureus* RN4220 Zellsuspension (ca. 1.2x10⁸ cfu/ml) auf einer antibiotikafreien Agarplatte (18.5 mM Na₂HPO₄, 5.7 mM KH₂PO₄, 9.3 mM NH₄Cl, 2.8 mM MgSO₄, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1 % Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0.4 % BH-Bouillon und 1% Agarose) und einer A-

garplatte, die 2 µg/ml Biphenomycin B (10xMHK) enthält, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Während auf der antibiotikafreien Platte ca. 1×10^7 Zellen wachsen, wachsen auf der antibiotikahaltigen Platte ca. 100 Kolonien, entsprechend einer Resistenzfrequenz von 1×10^{-5} . Einige der auf der antibiotikahaltigen Platte gewachsenen Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet. Eine Kolonie mit einer MHK > 50 µM wird zur weiteren Verwendung ausgewählt und der Stamm mit RN4220Bi^R bezeichnet.

Der *S. aureus* Stamm T17 wird *in vivo* isoliert. CFW1-Mäuse werden mit 4×10^7 *S. aureus* 133 - Zellen pro Maus intraperitoneal infiziert. 0.5 Std. nach der Infektion werden die Tiere mit 50 mg/kg Biphenomycin B intravenös behandelt. Den überlebenden Tieren werden am Tag 3 nach der Infektion die Nieren entnommen. Nach dem Homogenisieren der Organe werden die Homogenate, wie bei RN4220Bi^R beschrieben, auf antibiotikafreien und antibiotikahaltigen Agarplatten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Etwa die Hälfte der aus der Niere isolierten Kolonien zeigen ein Wachstum auf den antibiotikahaltigen Platten (2.2×10^6 Kolonien), was die Anreicherung von Biphenomycin B resistenten *S. aureus* Zellen in der Niere der behandelten Tiere belegt. Ca. 20 dieser Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet und eine Kolonie mit einer MHK > 50 µM wird zur Weiterkultivierung ausgewählt und der Stamm mit T17 bezeichnet.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Intravenös applizierbare Lösung:5 **Zusammensetzung:**

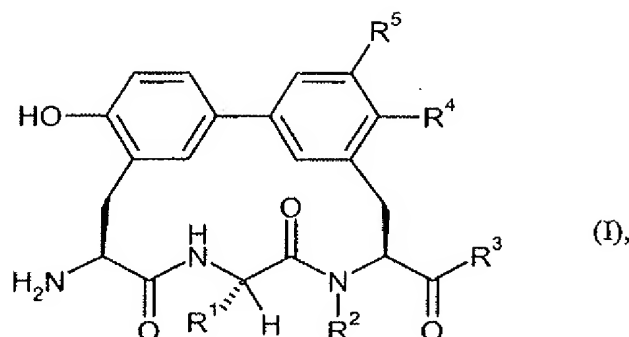
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

- 5 R^1 gleich Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl, (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,
- 10 worin Heterocyclyl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino und (C_1-C_6) -Alkyl,
- R^2 gleich Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_7) -Cycloalkyl ist,
- R^3 gleich Hydroxy oder $-NR^6R^7$ ist,
- 15 R^4 gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes mono- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl oder Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes (C_1-C_6) -Alkylcarbonylamino ist,
- 20 R^5 gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylamino, Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes mono- (C_2-C_6) -Alkylaminocarbonyl oder Amino oder mono- (C_1-C_4) -Alkylamino substituiertes (C_1-C_6) -Alkylcarbonylamino ist,

5 wobei R⁵ gleich Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, Amino oder mono-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiertes mono-(C₂-C₆)-Alkylaminocarbonyl oder Amino oder mono-(C₁-C₄)-Alkylamino substituiertes (C₁-C₆)-Alkylcarbonylamino ist, wenn R⁴ gleich Hydroxy ist,

R⁶ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl ist,

10 wobei Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 7-gliedriges Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonylamino und
15 (C₆-C₁₀)-Arylsulfonylamino,

worin Alkyl, Alkylamino, Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl, Alkylaminocarbonyl, Alkylsulfonylamino und Arylsulfonylamino substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl und Hydroxycarbonyl,
20

R⁷ gleich Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy und (C₁-C₆)-Alkylamino,

25 oder

R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl bilden, wobei Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, gegebenenfalls Amino oder Hydroxy substituierten (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino und (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl,
30

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

5 R^1 gleich Aminomethyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxy-ethyl, Aminocarbonylmethyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl oder 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl ist,

R^3 gleich Hydroxy oder $-NR^6R^7$ ist,

10 R^4 gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Nitro oder Methyl ist,

R^5 gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro oder Methyl ist,

wobei R^5 gleich Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro oder Methyl ist, wenn R^4 gleich Hydroxy ist,

15 R^6 gleich Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder Phenyl ist,

20 wobei Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl und Phenyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylamino, 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl und (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl,

25 worin Alkyl, Alkylamino, Heterocyclyl, Aryl, Heteroaryl und Alkylaminocarbonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl und Hydroxycarbonyl,

R^7 gleich Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy und (C₁-C₆)-Alkylamino,

oder

- 5 R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Piperazinyl bilden, wobei Piperazinyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Hydroxy, gegebenenfalls Amino substituiertem (C₁-C₆)-Alkyl, und (C₁-C₆)-Alkylamino.

- 10 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ gleich 2-Aminoethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 4-Aminobut-1-yl oder 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl ist,

R² gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

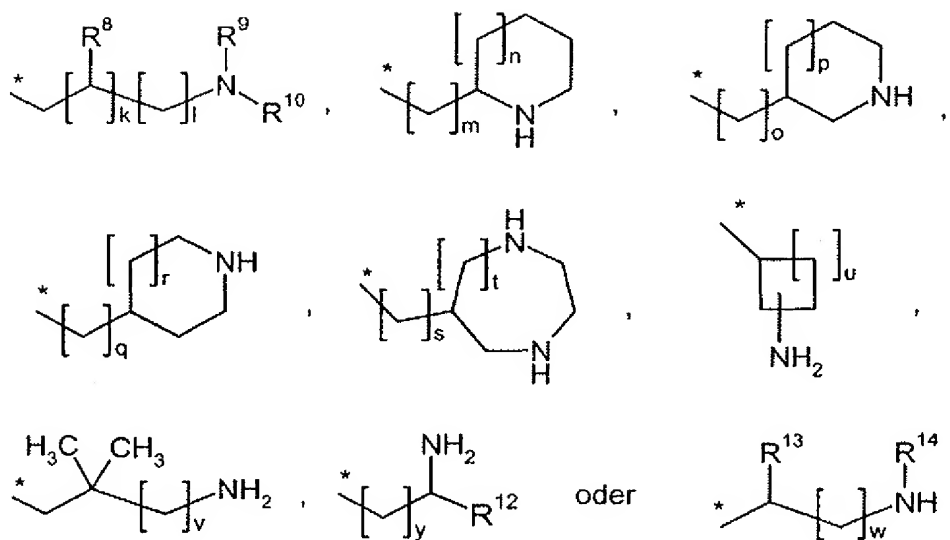
R³ gleich -NR⁶R⁷ ist,

- 15 R⁴ gleich Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino, Hydroxy oder Methyl ist,

R⁵ gleich Wasserstoff, Fluor oder Hydroxy ist,

wobei R⁵ gleich Fluor ist, wenn R⁴ gleich Hydroxy ist,

R⁶ gleich eine Gruppe der Formel

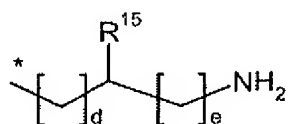


ist,

wobei

R^8 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

5 R^9 und R^{14} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

10 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{15} gleich Wasserstoff oder $^*-(CH_2)_f-NH_2$ ist,

worin

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

15

und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{10} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^9 und R^{10} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ oder $^{*}-(CH_2)_{Z2}-NH_2$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$Z1$ und $Z2$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l, w und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,



unabhängig voneinander bei w oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe am mittleren Kohlenstoffatom der Dreierkette tragen kann,

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^7 gleich Wasserstoff ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 3-Amino-2-hydroxyprop-1-yl ist,

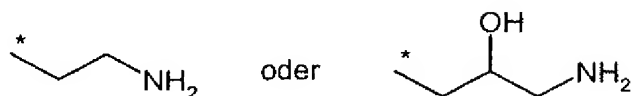
R^2 gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

R^3 gleich $-NR^6R^7$ ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl ist,

R^5 gleich Wasserstoff ist,

R^6 gleich eine Gruppe der Formel



5 ist,

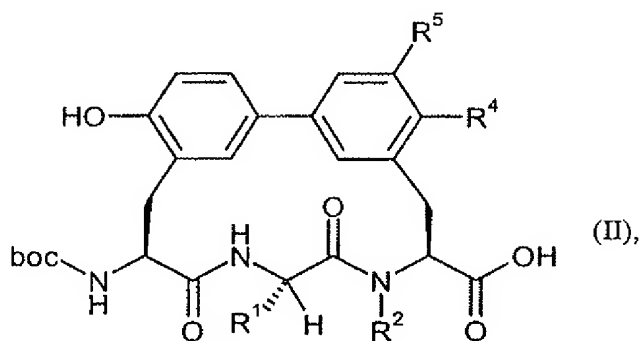
wobei

* gleich die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^7 gleich Wasserstoff ist.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei eine
10 Verbindung der Formel (I) eine Verbindung der Formel (Ia) oder (Ib) ist, oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel



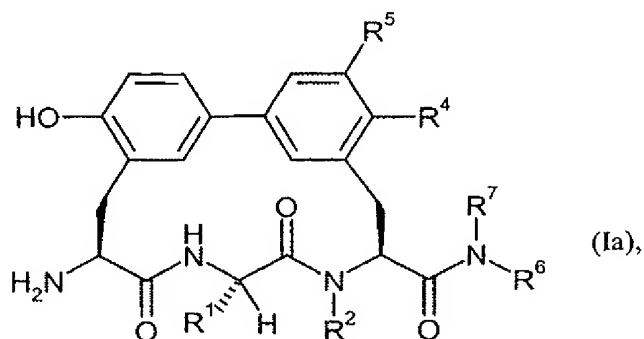
15 worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



worin R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

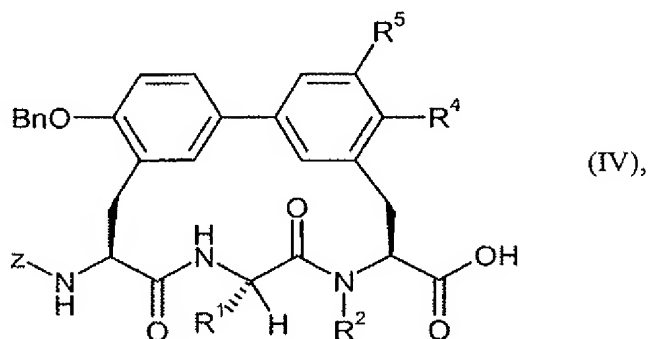
und anschließend mit einer Säure zu einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

5 [B] eine Verbindung der Formel

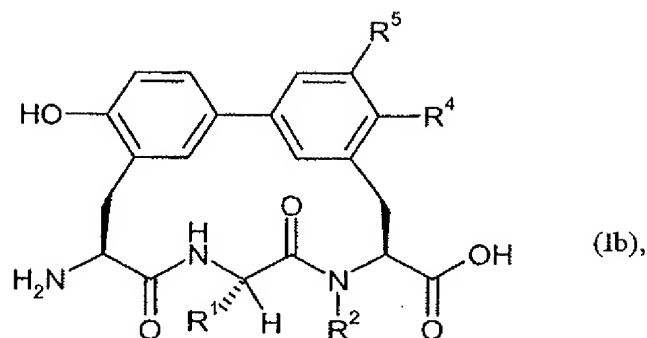


worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

10 in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel (III) und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse zu einer Verbindung der Formel (Ia),

oder

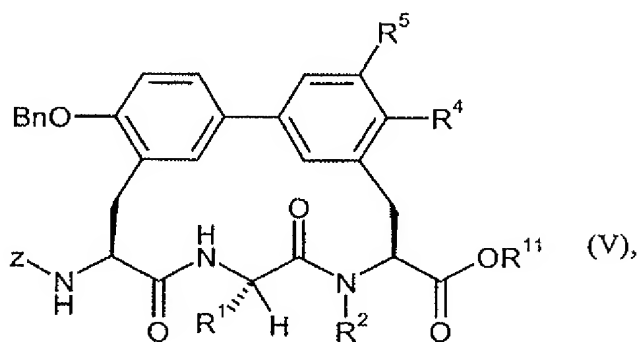
[C] eine Verbindung der Formel (IV) mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse zu einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

[D] eine Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

R^{11} gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einer Base zur Verseifung des Methyl- oder Ethylesters, zu einer Verbindung der Formel (Ib), umgesetzt wird.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der Verbindung oder ein Solvat eines Salzes der Verbindung durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindung überführt wird.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
- 5 10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel nach Anspruch 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
- 10 12. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 10 oder 11.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/013688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/08 C07K5/10 C07K7/06 A61K38/04 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SCHMIDT U ET AL: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B"</p> <p>SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, no. 10, October 1992 (1992-10), pages 1025-1030, XP001155274</p> <p>ISSN: 0039-7881</p> <p>cited in the application</p> <p>page 1025, left-hand column, line 1 - line 11; compound 1B</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1,2,7-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2005

Date of mailing of the international search report

21/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Döpfer, K-P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/013688

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRENITSKY P J ET AL: "Synthesis of the (S,S,S)-diastereomer of the 15-membered biaryl ring system of RP 66453" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 21, 19 May 2003 (2003-05-19), pages 4019-4022, XP004423025 ISSN: 0040-4039 Seite 4021, Reaktionsschema 3 compound 1	1-12
X	Seite 4019, rechte Spalte: Verbindung Biphenomycin C	1,2
P,X	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG ; CANCHO-GRANDE YOLANDA (DE); RADDATZ SIEGFRIED (D) 24 December 2003 (2003-12-24) the whole document	1,2,4-12
A	SCHMIDT U ET AL: "Amino acids and peptides. 88. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 26. Total synthesis of the biphenomycins. V. Synthesis of biphenomycin A" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, no. 12, December 1992 (1992-12), pages 1248-1254, XP001155271 ISSN: 0039-7881 cited in the application the whole document	1-12
A	CHANG C C ET AL: "LL-AF283 antibiotics, cyclic biphenyl peptides" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 44, no. 6, June 1991 (1991-06), pages 674-677, XP009018534 ISSN: 0021-8820 the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/013688**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 12 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013688

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03106480	A	24-12-2003	DE	10226921 A1	24-12-2003
			WO	03106480 A1	24-12-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/08 C07K5/10 C07K7/06 A61K38/04 A61P31/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SCHMIDT U ET AL: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B"</p> <p>SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, Nr. 10, Oktober 1992 (1992-10), Seiten 1025-1030, XP001155274</p> <p>ISSN: 0039-7881</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Seite 1025, linke Spalte, Zeile 1 - Zeile 11; Verbindung 1B</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1,2,7-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Januar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/01/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Döpfer, K-P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KRENITSKY P J ET AL: "Synthesis of the (S,S,S)-diastereomer of the 15-membered biaryl ring system of RP 66453" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 44, Nr. 21, 19. Mai 2003 (2003-05-19), Seiten 4019-4022, XP004423025 ISSN: 0040-4039 Seite 4021, Reaktionsschema 3 Verbindung 1	1-12
X	Seite 4019, rechte Spalte: Verbindung Biphenomycin C	1,2
P,X	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG ; CANCHO-GRANDE YOLANDA (DE); RADDATZ SIEGFRIED (D) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) das ganze Dokument	1,2,4-12
A	SCHMIDT U ET AL: "Amino acids and peptides. 88. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 26. Total synthesis of the biphenomycins. V. Synthesis of biphenomycin A" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG. STUTTGART, DE, Nr. 12, Dezember 1992 (1992-12), Seiten 1248-1254, XP001155271 ISSN: 0039-7881 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
A	CHANG C C ET AL: "LL-AF283 antibiotics, cyclic biphenyl peptides" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 44, Nr. 6, Juni 1991 (1991-06), Seiten 674-677, XP009018534 ISSN: 0021-8820 das ganze Dokument	1-12

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013688

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03106480 A	24-12-2003	DE 10226921 A1	24-12-2003
		WO 03106480 A1	24-12-2003
